483

ROBERT WAHL

LE PROBLÈME DE LA NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

G. DOIN & Cie, ÉDITEURS A PARIS

LE PROBLÈME

DE LA

NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

Digitized by the Internet Archive
in 2025

https://archive.org/details/leproblemedelane0000robe

Robert WAHL

ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

LE PROBLÈME

DE LA

NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

PARIS

LIBRAIRIE OCTAVE DOIN

GASTON DOIN & Cie, ÉDITEURS

8, PLACE DE L'ODÉON, 8

1929

À MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR FERNAND BEZANÇON

En témoignage de mon profond respect et de mon entier dévouement.

A Monsieur le Professeur agrégé Charles OBERLING

A qui je ne saurais trop exprimer ma reconnaissance pour l'aide précieuse qu'il m'a apportée.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

M. le Professeur agrégé NETTER
M. le Docteur SOUQUES

Externat

M. le Docteur JOSUÉ (*in memoriam*)
M. le Professeur ROGER, Doyen de la Faculté de Médecine
M. le Professeur BEZANÇON
M. le Docteur TOUPET
M. le Docteur WEILL-HALLÉ

Internat

M. le Docteur MICHEL
M. le Docteur APERT
M. le Docteur ENRIQUEZ (*in memoriam*)
M. le Docteur MILIAN
M. le Professeur agrégé CHIRAY
M. le Professeur BEZANÇON
A Messieurs les Professeurs agrégés LÉRI, SÉZARY ; les Docteurs TRÉMOLIÈRES, LÉVY-VALENSI, MATHIEU PIERRE WEILL, TOURAINE

A MES CONFÉRENCIERS :

Messieurs les Docteurs TURQUETY, DE GENNES ; MÉTIVET, JACQUES-CHARLES BLOCH

LE PROBLÈME

DE LA

NÉPHROSE LIPOÏDIQUE

AVANT-PROPOS

Nous adressons ici tous nos remerciements à M. le Professeur agrégé Oberling qui a bien voulu nous apporter son aide pour toute la partie histologique de ce travail ; à M. Guillaumin et à Mlle Laurencin qui ont pratiqué pour nous de nombreux dosages de lipides, de protides, de chlore et de sodium. Nous exprimons également toute notre reconnaissance à notre maître, M. le Dr Apert, à M. le Professeur Nobécourt, à M. le Professeur agrégé Jean Hutinel, à MM. les Drs Hallé, Faure-Beaulieu, médecins des hôpitaux et Azéma qui ont bien voulu nous permettre d'examiner et de suivre certains de leurs malades : à MM. les Drs Braun et Moreau, médecin des hôpitaux, ainsi qu'à MM. les Drs Ribadeau-Dumas, médecin des hôpitaux et Max Lévy grâce auxquels nous pouvons reproduire ici des dosages concernant leurs malades.

Nous remercions également tout particulièrement notre Maître, M. le Dr Mathieu Pierre Weill, médecin des hôpitaux, dont les conseils nous ont été précieux pour la rédaction de notre travail.

Nomenclature.

Nous employons ici, en ce qui concerne les substances grasses et les substances azotées du plasma, la nomenclature fixée par le Congrès de Varsovie et actuellement adoptée

par tous les bio-chimistes. Nous entendrons donc sous le nom de lipides toutes les substances solubles dans les solvants organiques et comprenant les graisses neutres, les phosphatides (lécithines) et le cholestérol. Sous le nom de protides nous comprendrons les substances dites autrefois protéines ou albuminoïdes.

Tous les résultats des dosages ont été calculés en grammes par litre.

Techniques employées.

Les lipides totaux ont été dosés selon le procédé suivant : extraction du sérum ou du plasma par le mélange alcool éther de Bloor, évaporation à sec au bain-marie puis reprise rapide du résidu chaud par l'éther anhyde selon Grigant. La solution éthérée est centrifugée, puis évaporée doucement dans une capsule tarée dont on mesure l'accroissement de poids après 1 heure de séjour à 100°.

Le *cholestérol* a été dosé selon la technique colorimétrique de Grigant, en attachant une importance particulière à la pureté de l'étalon de cholestérol et à celle de l'anhydride acétique employés.

Les *lécithines* ont été dosées par minéralisation du résidu obtenu plus haut pour les lipides totaux et estimation colorimétrique des ions phosphoriques obtenus à l'aide de la méthode céruléo-molyldique de Denigès, en présence de concentrations salines et acides bien équivalentes dans l'étalon et le liquide à essayer. Lorsque la différence entre ceux-ci dépasse 10 %, il est fait usage de courbes de correction obtenues expérimentalement.

Le *chlore* a été dosé selon la technique de Grimbert-Laudat avec les précautions suivantes : la prise d'essai (sérum, sang total ou globules) a été mesurée à l'aide d'une pipette dite d'Ostwald (ou de Meillère) d'environ 2 cc. rigoureusement jaugée. On a toujours eu soin de laver longuement cette pipette. Le traitement par le mélange nitrate

d'argent-permanganate-acide nitrique, a été poursuivi dans le vase d'Erlenmeyer placé au bain-marie bouillant jusqu'à obtention du chlorure d'argent en gros amas ; après refroidissement et dilution, le titrage par retour à l'aide du sulfocyanate et en présence de l'alun de fer a été effectué dans une microburette, sans séparer le chlorure d'argent, mais en tenant compte de l'excès de sulfocyanate versé pour l'obtention de la coloration finale.

Le *sodium* a été dosé par la méthode au pyroantimoniate et selon la technique de Kerr qui consiste en ceci (1) : 1° désalbumination par 4 volumes de solution trichloracétique à 5 % et filtration ; 2° évaporation en capsule de silice et élimination de l'acide trichloracétique par quelques gouttes d'acide nitrique dilué, ce dernier étant chassé à l'aide de la chaleur ; reprise du résidu par 2 cc. d'eau bidistillée, addition du réactif, de l'alcool ; centrifugation après 30 minutes ; décantation, 1 lavage avec l'alcool à 30 ; dernier essorage du précipité, qui est redissous dans l'acide chlorhydrique à 1/2, et sur lequel on fait agir l'iodure de potassium. L'iode mis en liberté est titré de suite par l'hyposulfite décinormal en présence d'amidon. La précision de cette technique a été vérifiée à l'aide de solutions complexes et de titre connu en sodium ; elle a fourni des courbes régulières pour les concentrations susceptibles d'être rencontrées, courbes à l'aide desquelles les résultats ont été calculés en fonction des volumes d'hyposulfite N/10 consommés.

Le *potassium* a été dosé à l'aide de la méthode au cobaltonitrite dite de Kramer ; défécation par l'acide trichloracétique dans les mêmes conditions que pour le sodium ; à 5 cmc. de liquide clair, addition d'un même volume de réactif nitrosocobaltosodique. Après 1 heure, centrifugation, 2 lavages et titrage du précipité obtenu par addition d'un excès de permanganate titré et d'acide sulfurique ; chauffage au bain-marie en des conditions toujours identiques ; titrage

1. *Journ. of. biol. Chemistry*, mars 1926, t. 67, p. 696.

de l'excès de permanganate par de l'oxalate N/100 et calcul des résultats à l'aide de courbes établies sur des solutions complexes titrées ; le facteur utilisé étant intermédiaire entre la théorie et le facteur indiqué par Kramer.

L'indice réfractométrique a été mesuré à l'aide du réfractomètre à immersion de Zeiss muni de son prisme auxiliaire, et maintenu dans son bain d'eau pendant un temps suffisant pour avoir une parfaite égalité de température et la disparition de franges dans la zone d'observation blanche-noire.

L'expression en albumines a été obtenue en utilisant la table de Reiss, éditée par Zeiss, et en tenant compte de la correction à apporter par le fait de la différence de température, si celle-ci est différente de 17°5 ; et du taux en urée, si la concentration de cette dernière dépasse 0 gr. 50, en prenant le facteur indiqué par Vaucher (Thèse de Paris, 1920).

En réalité, la méthode réfractométrique est absolument inapplicable dans la néphrose lipoïdique, pour le dosage des protides. Les lipides sont trop abondants, et dans un état physique spécial. Les chiffres de protides calculés par réfractométrie sont parfois 2 et 3 fois plus forts que les chiffres réels. Nous reviendrons sur ces faits dans une note que nous publierons prochainement avec M. Guillaumin.

Le dosage des *protides* a été effectué selon les principes énoncés par Howe (1) qui ont déjà donné de bons résultats entre les mains de Govaerts (2).

Il a consisté pour nous essentiellement en ceci :

1° Dosage de l'azote total du sérum ;

2° Dosage de l'azote restant après séparation de la fraction précipitée par mélange au sérum d'une grande quantité de solution de sulfate de sodium neutre à 22,9 % de sel anhydre. La fraction précipitée représente les globulines ;

3° Dosage de l'*azote restant après désalbumination* par l'acide trichloracétique employé à froid, à une concentration identique à celle usitée pour le dosage des ions métalliques.

1. *Journal of biological Chemistry*, nov. 1921, t. 49, p. 109.
2. Nombreuses références.

Pour toutes ces déterminations, la mesure a été faite à l'aide de micropipettes de Cornec spécialement étalonnées ; la minéralisation a été effectuée par le mélange phosphosulfurique de Folin, et le titrage de l'ammoniaque par alcalimétrie en présence de rouge de méthyle après distillation dans le microkjeldahl de Pregl, compte étant tenu des impuretés contenues dans les réactifs.

Le facteur employé pour la transformation en protides est 6,25.

Le dosage de *l'urée* a été effectué par pesée de la xanthylurée obtenue par action d'une solution méthylique récente et limpide de xanthydrol soit sur le filtrat trichloracétique neutralisé puis acétifié, soit sur le liquide obtenu après défécation mercurique selon Fosse.

La tension osmotique dite des protéines a été calculée suivant la méthode de Govaerts, au moyen d'un osmomètre à membrane de cellophane et par rapport à une solution de NaCl à 9 gr. par litre.

La tension trouvée est en réalité la résultante d'un équilibre de Donnan entre le sérum considéré et la solution de NaCl. La teneur en protides du sérum est loin d'être le seul facteur de cet équilibre. La teneur en ions minéraux, et peut-être même en lipides, joue un rôle.

De plus la solution de NaCl dans laquelle plonge l'osmomètre est arbitrairement choisie. Le chiffre trouvé n'a donc qu'une valeur d'indication très approximative.

Nous reviendrons plus loin sur ces faits, à propos de l'équilibre minéral dans la néphrose lipoïdique.

INTRODUCTION

HISTORIQUE ET POSITION DU PROBLÈME

Depuis que Richard Bright en 1827 a rapporté à une lésion rénale un ensemble symptomatique particulier, caractérisé par des œdèmes, de l'albuminurie, de l'hypertrophie du cœur, une évolution vers l'urémie, on a essayé souvent de classer les diverses formes de cette affection en se basant sur les lésions anatomo-pathologiques. Le tableau clinique tracé par Bright a été complété par les travaux ultérieurs, mais reste vrai dans ses grandes lignes. Il est donc légitime, comme l'ont fait d'ailleurs la plupart des auteurs, de décrire sous le nom de *mal de Bright* les lésions bilatérales non suppuratives du rein, c'est-à-dire les néphropathies médicales. Nous éviterons, de peur de confusions, d'employer à sa place le terme de néphrite, auquel certains ont donné un sens bien plus restreint. Bright le premier et à sa suite Jonhson, Wilks, Lancereaux, Charcot ont décrit trois types anatomiques :

Le gros rein blanc ou néphrite parenchymateuse ou encore néphrite épithéliale.

Le petit rein rétracté ou néphrite interstitielle ;

Un troisième type, mixte.

S'agit-il de trois formes différentes à chacune desquelles on peut superposer des syndromes cliniques particuliers ou s'agit-il de trois stades d'un même processus ou encore est-il impossible de trouver un rapport quelconque entre ces trois formes et les formes cliniques des néphropathies? La question a été très longtemps discutée. L'Ecole française, avec Charcot particulièrement, a longtemps adopté une classifica-

tion anatomo-clinique. Par contre Rayer, Reinhardt, Virchow ont refusé de trouver là des formes suffisamment tranchées. Plus tard, par l'étude histologique, on essaya de trouver une base plus satisfaisante à une classification des formes du mal de Bright. On décrivit alors avec Brault une forme parenchymateuse (œdème, grosse albuminurie, peu d'azotémie, et une forme interstitielle (pas d'œdème, azotémie et hypertension). L'échec de toutes ces conceptions a amené Widal, Lemierre et Javal à chercher à traiter le problème d'un point de vue absolument différent. C'est en se basant sur des études physio-pathologiques et cliniques qu'ils ont pu décrire différents syndromes au cours du mal de Bright et faire faire à la pathologie rénale un progrès considérable.

En Allemagne, au contraire, on persistait à chercher dans l'anatomie pathologique la clef du problème, mais en s'aidant de notions nouvelles.

En 1905, Friedrich Müller distingua deux types de mal de Bright ; l'un caractérisé par l'existence de lésions dégénératives qu'il appela « néphroses » et l'autre où des lésions inflammatoires existent et auquel il conserva le nom de « néphrites ». Volhard et Fahr reprennent cette conception en la modifiant et décrivent trois types :

Les néphroses où les lésions dégénératives portent sur les tubes du rein.

Les néphrites glomérulaires où l'on trouve des lésions inflammatoires des glomérules et du tissu interstitiel.

Les scléroses rénales d'origine vasculaire où il y a bien des lésions dégénératives mais qui portent non sur les tubes mais sur les vaisseaux.

Parmi les néphroses ils distinguaient de très nombreuses formes.

Néphrose albumineuse (tuméfaction trouble, correspondant à l'albuminurie fébrile) ;

Néphrose nécrotique (intoxication par le sublimé) ;

Néphrose graisseuse (se rencontre dans différents syndromes : diabète, maladie de Basedow) ;

Néphrose lipoïdique.

Néphrose amyloïde.

Cette classification est purement anatomique. Ce serait une erreur de vouloir superposer au groupe anatomique des néphroses un groupe clinique. En effet on aboutirait alors à des conséquences inacceptables : par exemple, on serait amené à rapprocher l'intoxication par le sublimé, dont l'aboutissant est une anurie sèche azotémique, à évolution aiguë, de la dégénérescence amyloïde, maladie générale chronique dans laquelle les fonctions rénales sont souvent respectées.

Faut-il en conclure que la méthode anatomo-clinique doive être complètement abandonnée en ce qui concerne le mal de Bright ? Nous ne le croyons pas. En effet si, dans la pathologie rénale, les admirables travaux de Widal et de ses collaborateurs ont démontré qu'il fallait distinguer en clinique plusieurs syndromes, il n'en est pas moins vrai que ces syndromes peuvent survenir dans différentes maladies du rein, autrement dit dans différentes formes du mal de Bright. Il serait donc intéressant de pouvoir individualiser des types anatomo-cliniques. Nous pouvons comparer, pour mieux faire comprendre notre pensée, la pathologie rénale à la pathologie cardiaque par exemple. Là aussi il y a de grands syndromes (insuffisance cardiaque chronique, crises paroxystiques d'insuffisance ventriculaire gauche), mais chacun de ces syndromes peut survenir dans des maladies diverses, individualisées aussi bien par leurs symptômes que par leurs lésions anatomiques (insuffisance mitrale, myocardite aiguë, aortite syphilitique par exemple).

A l'heure actuelle il nous semble possible, après les travaux de ces dernières années, d'isoler au moins une entité anatomo-clinique parmi toutes les formes du mal de Bright : nous voulons parler de la néphrose lipoïdique. En effet, grâce aux recherches de nombreux auteurs, dont chacun a fixé un point particulier de la symptomatologie, on sait maintenant que non seulement des symptômes cliniques,

mais aussi des signes humoraux, toujours les mêmes, se rencontrent dans tous les cas où l'on trouve les lésions anatomiques décrites par Volhard et Fahr.

Dans une communication récente, faite avec notre maître, M. le professeur Bezançon et avec M. Guillaumin, nous avons publié une observation de néphrose lipoïdique avec azotémie terminale. Nous avons déjà pu en conclure que la néphrose lipoïdique ne constitue pas un nouveau syndrome rénal comparable à ceux de Widal. Nous essayerons dans le présent travail de montrer que la néphrose lipoïdique doit en effet être conçue d'une toute autre façon : c'est une maladie particulière, qui a ses symptômes, ses lésions, et au cours de laquelle peut survenir l'azotémie, comme dans d'autres formes de mal de Bright.

Ce sera donc notre but d'essayer de démontrer, à l'aide de l'observation précédente et de plusieurs autres semblables, que la néphrose lipoïdique constitue une entité morbide, une maladie particulière.

Plusieurs des éléments de la symptomatologie de la néphrose lipoïdique étaient déjà connus depuis longtemps, avant que la maladie ne fût individualisée.

On savait que dans certaines néphropathies chroniques les œdèmes dominent et l'azotémie est rare et qu'en outre l'albuminurie est très marquée.

On savait aussi (Becquerel et Rodier, Erben) que les albumines du sang sont diminuées dans certaines néphrites.

D'autres auteurs (Chauffard, Widal) ont étudié les lipémies dans les néphrites.

Ce fut l'œuvre de ces dernières années de réunir ces faits épars.

Volhard et Fahr montrent que leur type anatomique de néphrose lipoïdique correspond en clinique à des œdèmes marqués avec une albuminurie considérable.

Munk trouve en outre dans ces cas des lipoïdes biréfringents dans l'urine.

Epstein, sans preuves anatomo-pathologiques, identifie la

néphropathie avec œdèmes chroniques et modifications du taux et de la répartition des albumines du sang qu'il décrit, avec le type anatomique décrit par Volhand et Fahr.

La lipémie a été étudiée par différents auteurs dans ces cas.

Ainsi se trouva constitué un ensemble anatomique, clinique et humoral caractérisé :

Cliniquement, par des œdèmes et de l'albuminurie ; par de la rétention des chlorures, la présence de lipoïdes biréfringents dans l'urine ; et aussi par la chronicité de l'évolution.

Au point de vue humoral, par une modification des protides du sérum comprenant une diminution du taux des protides totaux, un abaissement du quotient albumines-globulines, une augmentation du fibrinogène.

Une modification des lipides du sérum : élévation considérable du taux des lipides et en particulier du cholestérol.

Au point de vue anatomique, par une infiltration lipo-lipoïdique portant exclusivement ou principalement sur les tubes du rein, sans qu'on trouve jamais de lésions inflammatoires des glomérules.

Il faut ajouter à cet ensemble des signes négatifs très importants ; on ne trouverait jamais, dans la néphrose lipoïdique telle que l'ont décrite les auteurs, d'hypertension, de lésions du fond de l'œil, d'hématurie, d'augmentation notable du taux de l'urée sanguine et d'accidents urémiques vrais (on peut, dans les cas d'œdème excessif, voir survenir quelques accidents nerveux dus à l'œdème cérébral).

En lisant cette description, on pourrait croire qu'il y a là un syndrôme tellement bien individualisé qu'il n'est possible d'en discuter que des points de détail.

En réalité il n'en est rien et il existe réellement un problème de la néphrose lipoïdique, qui soulève les plus grandes difficultés ; et ceci de deux façons.

1° Si cet ensemble clinique et anatomique se rencontre quelquefois à l'état de pureté, tel que nous venons de le sché-

matiser, d'autres fois il s'associe à l'hypertension, à l'azotémie, aux hématuries, à la rétinite, etc... Dans ces cas, on trouve parfois à l'autopsie, outre une infiltration lipo-lipoïdique des tubes du rein, des lésions inflammatoires portant en particulier sur les glomérules.

Certains auteurs n'ont jamais observé que ces formes associées. Ils ont donc nié l'existence d'une néphrose lipoïdique pure (Kahn) ; d'autres ont eu l'occasion d'examiner des malades atteints les uns de néphrose lipoïdique pure, les autres de formes associées et ils ont confondu ces deux types. Ils décrivent alors tous les cas qu'ils ont observé soit comme des néphroses lipoïdiques, soit comme des néphrites d'un type un peu spécial, suivant leurs tendances personnelles (Aschoff, Bonnenkamp).

2° La seconde difficulté est celle de l'interprétation des rapports qui peuvent exister entre ces deux types : néphrose lipoïdique et formes associées.

Devant toutes ces discussions, il nous a semblé nécessaire de commencer notre travail par la description objective des faits, à l'aide des cas que nous avons pu rencontrer dans la littérature et de nos observations personnelles.

Nous ferons ensuite un essai d'interprétation.

Nous avons rencontré en clinique trois ordres de faits :

1° des néphroses lipoïdiques pures, dont nous croyons avoir observé des cas indiscutables ;

2° des néphrites accompagnées du syndrôme habituel à la néphrose lipoïdique ;

3° Un cas d'œdème, que nous avons eu la bonne fortune de pouvoir observer, œdème ayant probablement une origine alimentaire, et dans lequel nous avons trouvé les mêmes modifications sanguines que dans la néphrose lipoïdique, sans qu'il y eut aucun signe de lésion rénale.

Nous proposons de donner à l'ensemble clinique et humoral que l'on rencontre, identique à lui-même, chez ces trois types de malades, le nom *d'œdème avec déséquilibre lipido-*

protidique. Nous pourrons donc décrire ces trois formes de la façon suivante :

1° Néphrose lipoïdique pure (dénomination que nous conservons uniquement parce qu'elle est consacrée par l'usage).

2° Néphrite accompagnée du syndrome d'œdème avec déséquilibre lipido-protidique.

3° Œdème avec déséquilibre lipido-protidique d'origine alimentaire.

Nous considérons cette question de terminologie comme importante pour la clarté de l'exposé ; il y a, par exemple, un très gros inconvénient à décrire, comme le font certains auteurs, les cas du 2e groupe sous le nom de néphrites avec participation néphrotique (mit nephrotische Einschlag, Volhard) ; de néphrites et néphroses associées ; de cas mixtes de néphrite et néphrose. On produit ainsi des confusions.

Notons que, chez l'enfant, MM. Marfan, Hutinel, Nobécourt ont individualisé un type de néphrite chronique d'emblée dont l'allure clinique est exactement celle de la néphrose lipoïdique.

PREMIÈRE PARTIE

LA NÉPHROSE LIPOIDIQUE VRAIE

(Etude clinique, humorale et anatomo-pathologique).

CHAPITRE PREMIER

Observations de néphrose lipoïdique.

OBSERVATION 1

Cette observation a déjà été publiée par MM. Bezançon-Wahl et Guillaumin ; nous la reproduisons ici en y ajoutant, quelques détails :

M. B., 33 ans, tailleur est entré dans le service de M. le Professeur Bezançon, envoyé par notre collègue le Dr Duruy, le 3 août 1928 pour anasarque avec albuminurie massive.

Antécédents personnels. — On ne relève dans les antécédents que très peu de choses ; cet homme n'a jamais eu de maladie générale, en particulier pas de scarlatine ; il a vécu à la campagne jusqu'à l'âge de 22 ans; néanmoins il n'était pas très robuste et a été ajourné deux fois par le conseil de révision en 1914 et 1915, pour insuffisance de poids. En 1916, son état était meilleur il pesait alors 52 kilogrammes pour une taille de 1 m. 57 et à l'âge de 22 ans il était mobilisé dans la marine. Il y fit 3 ans de service, au cours desquels il alla en Amérique. Après son service il s'établit à Paris. En 1923, il eut une blennorragie qui guérit en 3 mois et dont il ne resta aucune trace. En 1925, il eut une angine

accompagnée de fièvre, qui dura 4 jours. Pendant quelque temps il ne présenta plus de maux de gorge; mais un mois après son angine, il eut de nouveau une sensation de gêne au niveau du pharynx et commença à expectorer des mucosités. Il consulta plusieurs laryngologistes qui firent le diagnostic de laryngite chronique. Il n'a jamais eu, semble-t-il, la syphilis et rien ne peut faire penser à l'éthylisme.

Antécédents héréditaires et collatéraux. — Son père est mort en 1916. Le malade ne peut donner aucun renseignement sur les causes de sa mort; il avait 63 ans. Sa mère est bien portante, âgée de 75 ans ; le malade a eu quatre frères et cinq sœurs ; il est le 8e enfant. Un de ses frères a été tué à la guerre ; ses autres frères et sœurs sont bien portants.

Histoire de la maladie. — Le début remonte à la fin de décembre 1927. A son réveil, un matin, le malade a constaté que la partie inférieure de son visage était enflée. Il ne ressentait aucun malaise, son état général était excellent. Il consulta alors le laryngologiste qui le soignait, croyant que cet œdème avait quel, que rapport avec sa pharyngite. Le spécialiste l'engagea à faire faire un dosage d'albumine dans ses urines ; on trouva dès ce moment 3 grammes d'albumine par litre. Le malade se mit alors au régime déchloruré, tout en prenant cependant encore de la viande. Mais en quelques jours l'œdème se généralisa, atteignant les membres inférieurs et la paroi abdominale. A ce moment le malade ne s'alita pas. L'albumine avait atteint vite 8 à 10 grammes par litre d'urine. Depuis, les œdèmes n'ont jamais rétrocédé et n'ont même jamais présenté de tendance à la diminution. Successivement, le malade fut mis par divers médecins, d'abord à un régime très sévère : bouillon de légumes ; ensuite à un régime très varié : de la viande, du pain. On ne lui avait défendu que les œufs. Il était encore à ce régime au moment de son entrée à l'hôpital.

Au mois de juin, on le traita par des injections d'un sel de bismuth. En juin 1928, il remarqua une adénopathie cervicale gauche; il n'y avait à ce moment qu'un seul ganglion, de la taille d'une noisette environ. Depuis, cette adénopathie devint volumineuse, elle intéressa de nombreux ganglions ; à l'entrée du malade dans le service elle était en partie ramollie et deux mois après elle a suppuré. La ponction a ramené une quantité

assez importante de pus, une dizaine de centimètres cubes. Ce pus contenait des bacilles de Koch, reconnaissables à l'examen direct.

Examen du malade à son entrée à l'hôpital, le 8 août 1918. — On est frappé par la pâleur des téguments qui ont une teinte blanc grisâtre et par l'intensité vraiment exceptionnelle de l'anarsaque.

La face est surtout enflée au niveau des régions massétérine, parotidienne et sous-maxillaire ; ce qui lui donne un aspect pyriforme ; les paupières sont également tuméfiées.

Les membres inférieurs sont déformés par l'œdème, qui est mou et garde facilement le godet. Le scrotum est aussi très œdématié. L'abdomen a considérablement augmenté de volume ; dur, tendu il présente un œdème marqué, au niveau de la paroi antérieure. Il n'y a pas circulation collatérale.

L'ascite est libre, très abondante, gênant la respiration du malade; le foie est impossible à délimiter. Les œdèmes intéressent également la région lombaire et le dos ; les membres supérieurs ne sont pas atteints. Quoique les œdèmes soient généralisés, il existe une certaine tendance à une localisation particulièrement marquée aux points déclives. Quand le malade marchait, les œdèmes étaient un peu plus marqués aux membres inférieurs que depuis qu'il reste couché.

L'adénopathie cervicale gauche occupe toute la région parotidienne, de l'angle de la mâchoire à la pointe du triangle susclaviculaire. Il y a même un petit ganglion aberrant au-dessus de la clavicule. Dans l'ensemble, elle forme une grosse masse empâtée, mal limitée, à grand axe sensiblement vertical. La péri-adénite fusionne les ganglions ; néanmoins on en distingue encore quelques-uns, relativement indépendants. Cette adénopathie est indolente : on n'en retrouve aucune autre dans les autres régions ganglionnaires.

L'examen des poumons montre à la base droite les signes d'un épanchement pleural peu important (abolition des vibrations, matité et diminution du murmure vésiculaire ; le tout s'étendant sur une hauteur de 4 travers de doigts).

A la base gauche, mêmes signes, mais s'étendant jusqu'à la partie moyenne de l'omoplate en arrière. De plus, quelques râles fins, sous-crépitants à la base. Il existe donc un double hy-

drothorax, plus marqué à gauche qu'à droite. La respiration est un peu rapide (vingt respirations par minute).

L'examen du cœur ne montre aucune altération pathologique; la tension artérielle est peu élevée (12-8 à l'appareil de Vaquez). Elle est restée basse pendant toute l'évolution de la maladie. Le 24 septembre elle étai encore de 12-8, le 23 octobre de 12-10. La tension veineuse était de 15 centimètres d'eau.

Au niveau des gencives, existe un liseré noir qui est probablement consécutif au traitement par la bismuth. Les amygdales ne présentent pas d'altérations. La langue est humide, non saburrale.

L'examen du laryngologiste n'a montré ni pharyngite chronique, ni laryngite ni aucune lésion au niveau des fosses nasales. La température est normale ; l'état général semble assez atteint, plus atteint que dans les autres cas que nous avons examinés. Le malade est très fatigué, mais il ne souffre pas ; il a presque constamment de la diarrhée. Le poids est à ce moment 60 k. 200, alors que le poids normal du malade avant qu'il ne tombât malade était 52 kg. Le métabolisme basal donnait un chiffre de 40,3 cal. par heure et par mètre carré, il était donc normal. L'examen du sang a montré une anémie assez marquée. Au mois de septembre, on trouvait les chiffres suivants :

Globules rouges 2.800.000.
Globules blancs : 14.400.
Polynucléaires : 76 %.
Eosinophiles : 3.
Basophiles : 2.
Lymphocytes : 19.

Le 12 octobre, un nouvel examen a montré à peu près les mêmes chiffres.

Globules rouges : 2.740.000.
Globules blancs : 11.000.
Polynucléaires : 69 %.
Eosinophile : 1.
Basophile : 1.
Lymphocytes : 29.

En somme, anémie assez marquée et légère leucocytose.

Le temps de saignement était de 3 minutes, le temps de coagulation de 5 minutes (21 septembre). Le Wassermann était com-

plètement négatif. Le sérum était très lactescent, surtout au début ; les dernières prises de sang, faites peu avant la mort, ont montré que la lactescence avait beaucoup diminué.

Le liquide d'ascite fut examiné à diverses reprises ; au mois d'août, on fit une ponction exploratrice. A ce moment, le liquide était clair et contenait 1 gr. 50 d'albumine par litre. Le 15 septembre, le liquide était lactescent : il contenait :

Albumine : 3 gr. 20.

Lipides : 1 gr. 62.

Chlorures : 7 gr. 55.

Le 22 septembre, même aspect du liquide ; le 29 septembre : urée 1 gr. 54, chlorures 1 gr. 77.

Le 13 octobre : urée 1 gr. 38, lipides 1 gr. 30.

Le 1er novembre : urée 1 gr. 54, chlorures 6 gr. 77.

Le 10 novembre enfin, on trouva : sodium, 3 gr. 26 ; potassium 1 gramme, calcium 0,083 ; chlorures 5 gr. ; mais à ce moment, comme l'autopsie le démontra, l'ascite était déjà infectée.

Le liquide pleural a été examiné deux fois.

Le 30 août, on retira à gauche 100 cm³ de liquide clair, ayant l'aspect de l'eau de roche, et contenant : albumine 1 gr. 50 à 2 grammes, cholestérol 0 ; chlorures 7 gr. 10. Le 6 septembre, on retira 150 cm³ du même côté ; le liquide était devenu lactescent il contenait : albumine 1 à 2 grammes, cholestérol traces ; graisses 2 grammes, chlorures 7 gr. 40. Depuis, l'épanchement ne s'est pas reproduit.

Nous pouvons donc conclure de ces différents examens des épanchements des séreuses, qu'ils contenaient une dose élevée de chlorure de sodium, très peu de protides et que la présence de graisse n'était pas constante ; elle a été, au moins en ce qui concerne la plèvre, consécutive à la ponction.

La quantité des urines a varié, comme nous le verrons par la suite ; elles étaient denses et, parfois (surtout au moment où elles étaient le moins abondantes), elles étaient troubles à l'émission. Aussi avons-nous vérifié par l'examen direct, par les cultures, qu'elles ne contenaient ni globules de pus ni microbes. L'aspect trouble des urines était dû dans ce cas à la présence de lipides en quantité plus abondante. Parfois même on y voyait de petits flocons d'apparence graisseuse. L'examen du culot de centrifugation au microscope a été pratiqué à plusieurs reprises ; il a

toujours montré des cylindres granuleux et hyalins assez nombreux et des corps biréfringents en quantité variable. En effet, l'examen au microscope polarisant montrait à certains moments des amas abondants de gouttelettes biréfringentes avec croix de polarisation et quelques rares points brillants dans certains cylindres granuleux. A d'autres moments on ne voyait pour ainsi dire pas de corps biréfringents.

TABLEAU I

	7 VIII	27 VIII	4 IX	8 IX	21 IX	28 IX	6 XI
Lipides totaux . . .	30,60	24,40	—	22,38	18,20	17,00	15,44
Cholestérol	6,99	5,26	—	—	3,75	3,77	3,33
Rap. $\frac{\text{cholest.}}{\text{lip. totaux}}$.	0,22	0,21	—	—	0,20	0,22	0,21
Protides tot.	—	35,1	30,50	40,60	40,60	42,8	43,5
Sérine.	—	6,91	11,05	—	17,65	—	2,81
Globuline	—	28,19	19,45	—	22,95	—	40,69
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$	—	0,24	0,56	—	0,76	—	0,06
Urée.	—	0,32	1,02	0,82	1,04	1,31	2,08
Chlore du plasma .	3,70	4,42	3,61	—	3,59	3,64	2,40
Chlore des glob. . .	—	2,45	1,88	—	2,58	2,51	1,94
Rap. $\frac{\text{Cl. glob.}}{\text{Cl. plasma}}$ . . .	—	0,55	0,52	—	0,72	0,69	0,81
Sodium du sérum . .	—	3,40	3,22				
Rap. $\frac{\text{Na}}{\text{Cl.}}$	—	1,18	1,38				

L'albumine était toujours en grande quantité, mais elle variait entre 8 et 30 grammes par litre sans que l'on puisse établir un parallélisme quelconque entre elle et les autres symptômes.

Les urines contenaient toujours très peu de chlorures. On verra plus loin comment l'élimination des chlorures se produisit au cours de l'épreuve de chloruration. Voici les résultats des mesures de la tension osmotique dite des protéines, selon la méthode de Govaerts : 27 août 12 centimètres d'eau, 21 septembre 11 centimètres, 28 septembre 7 centimètres.

Evolution de la maladie pendant le séjour du malade à l'hôpital.

Nous l'avons d'abord soumis au régime déchloruré, puis nous avons pratiqué l'épreuve de chloruration, suivant la méthode de Widal et Lemierre ; enfin nous avons tenté le traitement par le régime riche en protides, associé au traitement thyroïdien.

Première période. — Déchloruration : le malade fut d'abord traité par la théobromine donnée en séries de 5 jours, à la dose de 1 gr. 50 par jour ; le traitement n'eût aucun résultat. En même temps, il fut soumis au régime déchloruré ; pendant les 3 premiers jours le régime fut le suivant : 1 litre d'eau lactosée et 1 litre de bouillon de légumes. Pendant les jours suivants du 6 au 13 août, on donna de l'eau lactosée à la dose de 1 litre par jour, 1/2 litre de lait et de la purée de pommes de terre. A partir du 14 le régime fut fixé de la façon suivante·

Pommes de terre : 400 grammes.
Riz ou pâtes : 600 grammes.
Pain sans sel : 200 grammes.
Confitures : 100 grammes.
Fruits.

La quantité de liquide ingérée resta fixée à 1/2 litre par jour. Ce régime fut maintenu pendant tout le temps de l'épreuve de déchloruration et de chloruration. Les 29, 30, 31 août et 1er septembre, on y adjoignit 12 grammes de chlorure de sodium par jour et ensuite on reprit le régime précédent. L'épanchement pleural après les 2 ponctions évacuatrices du 30 août et du 6 septembre ne se reproduisit plus. On ne put observer la phase d'élimination des chlorures, car l'œdème était devenu à la suite de la chloruration tellement marquée qu'on fut obligé de pratiquer très vite une ponction d'ascite.

Nous donnerons plus loin, avec les détails utiles, les résultats de cette épreuve de chloruration, ainsi que les déductions que nous pensons pouvoir en tirer (voir chap. VII).

Deuxième période. — Azotémie. Traitement thyroïdien ; ponctions d'ascite répétées. Aussitôt après l'épreuve de chloruration, le taux de l'urée sanguin commença à s'élever. Le 9 septembre, on commença l'essai du traitement thyroïdien. On donna d'abord 5 centigrammes par jour jusqu'au 18 septembre, puis

10 centigrammes jusqu'au 21 septembre et 15 centigrammes du 21 au 30 ; cette dernière dose fut mal supportée. Le pouls devint très rapide (130) il y eut une diarrhée abondante et l'on fut obligé, le 30 septembre, de redescendre à 10 centigrammes, puis à 5 centigrammes le 10 octobre. Le traitement fut abandonné complètement le 23 octobre. L'échec du traitement thyroïdien fut donc complet, mais il faut remarquer qu'il n'a été commencé qu'au moment où le malade était déjà fortement azoténique, comme on peut le voir d'après le tableau n° 1. Aussi avait-il peu de chances de réussir. En même temps, nous avons essayé de donner au malade de la viande, mais on ne put pas continuer ce régime, car l'azotémie continuait à s'élever rapidement.

Les ponctions de l'ascite furent fréquemment renouvelées, parce que celle-ci se reproduisait très vite. Le 15 septembre, une première ponction évacua 8 litres 1/2 ; en quelques jours, l'ascite redevint aussi abondante, tandis que les œdèmes diminuaient. On fut donc obligé de renouveler la ponction le 22 septembre (11 litres), le 29 (10 litres), le 13 octobre (10 litres) et le 2 novembre (9 litres). Dès la deuxième ponction, les œdèmes et l'épanchement pleural avaient presque complètement disparu. Il ne restait qu'un œdème des chevilles. Le malade apparut alors extrêmement amaigri, avec une véritable fonte musculaire.

L'hydrothorax disparut en même temps et tout le liquide retenu dans l'organisme passa désormais dans l'ascite seule.

L'azotémie, qui était peu marquée avant l'épreuve de chloruration, s'était élevée brusquement à 80 centigrammes aussitôt après et monta ensuite progressivement (voir tableau I) jusqu'à atteindre 2 grammes au moment de la mort. Nous avons donc observé ici l'inverse de ce qui se produit habituellement pour Widal et Pasteur-Valléry-Radot, lors de l'épreuve de chloruration (diminution de l'urée sanguine).

Mais nous ne croyons pas qu'il y ait un rapport entre l'ascension de l'urée sanguine et l'épreuve de chloruration. Il s'agit probablement d'une coïncidence.

L'épreuve de la sulfonephénolphtaléine montra une diminution très marquée de la perméabilité rénale à ce moment : 4 % seulement de la dose injectée était éliminée au bout d'une heure et demie. Notons qu'en même temps que le taux de l'urée sanguine s'élevait, celui des lipides totaux et du cholestérol s'abaissait.

Période terminale. — Vers le 20 octobre, l'état général était de plus en plus atteint ; on supprima alors tout traitement thyroïdien et on essaya simplement de remonter l'état général au moyen de camphre soluble, d'extrait surrénal, de rayons ultraviolets ; c'est à ce moment que l'adénite cervicale suppura et qu'on la ponctionna. L'amaigrissement était devenu extraordinairement marquée, l'asthénie était extrême et le malade ne pouvait plus faire un mouvement. La température tomba aux environs de 36°4, et le malade resta en hypothermie jusqu'à la fin. Il mourut le 11 novembre sans présenter d'accidents urémiques. Il n'eut ni convulsions, ni coma ; la mort survint en pleine connaissance. Depuis quelques jours, on notait quelques douleurs abdominales spontanées. La palpation révélait une certaine sensibilité de l'abdomen ; ce furent les seuls signes de la péritonite que l'on découvrit à l'autopsie.

OBSERVATION II

Nous avons pu observer d'une façon presque continue, depuis le début du mois d'août 1928 jusqu'à la fin du mois de janvier 1929, ce petit malade qui se trouvait d'abord dans le service de M. le professeur Nobécourt, remplacé à ce moment par M. le professeur agrégé Hutinel. Sorti ensuite sur la demande de ses parents, nous l'avons retrouvé quelque temps après dans le service de notre maître M. le Dr Apert, où nous continuons à le suivre encore actuellement.

B... O..., garçon de 13 ans, est entré à l'hôpital des Enfants-Malades le 26 juillet 1928 pour un œdème généralisé avec une forte albuminurie.

Antécédents personnels. — Cet enfant a eu la rougeole et la coqueluche autrefois. Il a présenté, au cours de l'année 1927, quelques angines et avait des végétations adénoïdes. Vers le milieu de septembre 1927, il a eu une angine rouge. Il se trouvait alors en bonne santé ; néanmoins depuis quelques semaines, il avait assez souvent, le matin au réveil, des maux de tête qui duraient environ une journée et qui étaient calmés par l'aspirine.

Histoire de la maladie. — Trois semaines après l'angine, le 3 octobre 1927, l'enfant, qui paraissait parfaitement rétabli, se réveillait avec le visage légèrement bouffi. On consulta aussitôt

un médecin, qui pensa qu'il s'agissait d'une néphrite et qui rechercha l'albumine dans les urines. On trouva dès ce moment 5 gr. 80 d'albumine par litre. L'enfant fut mis alors au régime déchloruré. L'œdème disparut. Mais depuis ce temps, quoiqu'il fût toujours au régime déchloruré, l'œdème s'est reproduit souvent, sous l'influence, semble-t-il, du froid ou de la fatigue. En même temps l'enfant avait de la céphalée. Il continuait cependant à fréquenter l'école assez régulièrement et son état général restait satisfaisant.

Le 15 juillet 1928, l'œdème survint une fois de plus, toujours localisé à la face. Mais cette fois, les jours suivants, au lieu de rétrocéder, il s'étendit aux membres inférieurs puis aux régions lombaire et abdominale ; depuis ce temps, l'œdème n'a jamais disparu. Le 28 juillet. le malade entra à l'hôpital.

Examen du malade au moment de son entrée. — C'est un enfant bien développé qui n'a aucun signe de malformation quelconque. Il présente un début de puberté, normal à son âge. Sa taille est de 1 m, 51 ; il pèse 45 kgr. 500. On est frappé d'emblée par l'intensité de l'œdème. C'est à la face qu'il est le plus marqué. Les paupières sont très tuméfiées, surtout du côté droit où l'enfant se couche généralement ; il ne peut ouvrir les yeux qu'avec peine. Aux membres inférieurs, l'œdème prédomine néanmoins à la face postérieure des jambes et des cuisses, depuis que le malade reste couché. A la région lombaire, l'œdème est assez marqué et les plis de la chemise y laissent leur empreinte. Les membres supérieurs et le thorax ne sont pas atteints par l'œdème. Cet œdème diffère assez sensiblement de celui que nous avons observé dans nos autres cas. La peau est dans l'ensemble d'un blanc grisâtre ; mais on voit cependant sur chaque joue une tache rougeâtre et sur les cuisses un réseau très développé de livédo annularis. L'œdème, de plus, est moins dépressible que dans les autres cas; il est assez élastique, en certains points, pour qu'il soit difficile d'y imprimer un godet. Il n'y a pas d'ascite en ce moment, pas d'épanchement pleural. On trouve aux bases pulmonaires de la submatité, avec quelques râles sous-crépitants ; mais la ponction exploratrice est restée négative.

Appareil circulatoire. — Le pouls est rapide, d'une façon permanente (environ 105 pulsations par minute). La matité cardiaque semble un peu plus large que d'habitude. Au début, la ten-

sion artérielle était un peu élevée, 14-10 à l'appareil de Pachon ; néanmoins, en très peu de jours, sous le simple effet du repos, les dimensions du cœur redevinrent normales et la tension descendit à 12-7 puis à 10-6. Par conséquent il ne s'agissait pas à proprement parler d'hypertension artérielle, mais simplement peut être d'une légère fatigue du cœur due à l'établissement très rapide des œdèmes.

La cuti-réaction a été très fortement positive et longtemps persistante. La réaction de Wassermann, pratiquée 3 fois, fut négative. Deux fois la réaction de Hecht ne put être pratiquée, le sérum étant anti-complémentaire.

Le fond d'œil était normal.

Il n'y a jamais eu d'hématurie macroscopique et jamais non plus on ne trouva d'hématies dans le culot de centrifugation.

Comme autres symptômes, il faut noter, surtout, les céphalées, d'ailleurs assez rares, et la diarrhée qui se reproduisit fréquemment ; le malade avait souvent 2 ou 3 selles par jour, liquides en général.

TABLEAU II

	29 VIII	5 IX	8 IX	18 IX	27 IX	23 XI	21 XII	21 I 29
Lipides totaux.....	—	—	—	11,20	13,70	12,40	—	15,56
Cholestérol	3,97	—	—	2,37	2,72	3,70	3,75	1,66
Rap. $\frac{\text{Chol.}}{\text{lip. tot.}}$.....	0,15	—	—	0,21	0,19	0,29	—	—
Protides totaux	29,70	—	—	37,30	—	45,70	42,80	47,3
Sérine	16,50	—	—	19,87	—	31,30	17,67	34,84
Globuline	13,20	—	—	17,43	—	14,40	24,13	12,47
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$.....	1,25	—	—	1,13	—	2,17	0,73	2,71
Urée	—	0,10	0,12	0,12	—	0,58	0,10	0,27
Chlore du plasma ...	—	4,42	—	3,17	—	3,48	—	4,39
Chlore des globules .	—	—	—	—	—	—	—	1,98
Rap. $\frac{\text{Cl. gl.}}{\text{Cl. plasm.}}$....	—	—	—	—	—	—	—	0,45
Sodium du sérum ..	—	—	—	—	—	2,96	3,08	—
Rap. $\frac{\text{Na}}{\text{Cl.}}$	—	—	—	—	—	1,30	—	—

Des quelques troubles vaso-moteurs que présentait cet enfant, il faut rapprocher le résultat du métabolisme basal qui fut pratiqué le 16 octobre 1928. On trouva 39,8 calories par heure et par m², ce qué donne un abaissement de — 17 % par rapport à la normale ; néanmoins il ne faut pas oublier que l'œdème est toujours ici une cause d'erreur.

La quantité des urines varia beaucoup, comme nous le verrons au cours de l'évolution ; elles ont été parfois nettement troubles à l'émission, surtout au moment où la diurèse était le plus faible et où on avait soumis le malade à l'épreuve de chloruration. Aussi fîmes-nous faire ici, comme dans le cas précédent, un examen bactériologique (examen direct et cultures), et un examen cytologique de l'urine recueillie par sondage. On ne trouva aucun microbe, ni à l'examen direct, ni à la culture, pas plus que de globules de pus. L'aspect trouble était donc dû, comme dans le cas précédent, à la lipurie.

L'examen du culot de centrifugation donna des résultats variables suivant les moments de l'évolution. Le culot était parfois peu abondant, d'autres fois il était beaucoup plus important et avait un aspect nettement cireux. Au microscope, on voyait qu'il était constitué par de nombreux cylindres hyalins et surtout granuleux et parfois pas d'assez nombreuses cellules rondes, qui semblaient être des leucocytes. L'examen au microscopique polarisant montrait à certains moments des amas importants de gouttelettes biréfringentes ; à d'autres moments, on n'en voyait pour ainsi dire pas ; les cylindres par contre ne s'éclairaient pas à la lumière polarisée. La contenance des urines en chlorures varia également au cours de l'évolution.

L'épreuve de la sulfonephénolphtaléine pratiquée le 29 août montra une élimination normale (38 % en 1 heure). *La constante d'Ambard*, le 18 septembre, fut de 0,016.

L'examen du sang montra le 17 septembre les résultats suivants : Globules rouges 3.400.000.

Globules blancs 19.600.
Polynucléaires neutrophiles : 89.
Eosinophile : 1.
Lymphocytes : 11.
Hémoglobine : 75.
Valeur globulaire : 1,1.

L'anémie était donc ici peu marquée ; il y avait comme dans le cas précédent de la polynucléose.

Evolution de la maladie.

Pendant la période où le malade fut soumis à notre observation, nous avons essayé d'abord un régime de réduction des lipides avec suppression du sel. Quand le poids se fut stabilisé, nous avons pratiqué l'épreuve de chloruration. Après avoir observé le mode d'élimination des chlorures, au moment où le poids était revenu au chiffre antérieur à l'épreuve, nous avons essayé le traitement par le régime carné. Enfin, nous avons tenté ensuite un traitement par le corps thyroïde.

Déchloruration. — Du 28 juillet au 21 août, on donna seulement à l'enfant 1 litre de lait par jour sans aucune autre nourriture ou boisson, sauf à certains jours 200 centimètres cubes de bouillon de légumes. On fit en même temps un essai de traitement par la théobromine, en donnant une première série de 10 jours au taux de 1 gramme par jour, suivie six jours après d'une deuxième série semblable. Ensuite, on eut recours aux pilules de Lancereaux (4 par jour pendant 3 jours). Entre le 22 et le 25 août, on ne donna plus que 700 grammes de lait et 300 d'eau lactosée. Le 26 août le régime donné fut le suivant : lait, 700 grammes ; eau lactosée, 300 grammes ; purée de pommes de terre sans sel, 600 grammes. A partir du 1er septembre, on supprima complètement le lait pour compléter la déchloruration ; le régime fut alors de 500 grammes d'eau lactosée, 600 grammes de purée sans sel et 100 grammes de confitures. Le 6 septembre, avec la même alimentation, on augmenta la quantité de boisson (1 l. 250 d'eau lactosée). Le 9 septembre on adopta le régime suivant : 500 grammes de purée, 200 grammes de légumes verts, 50 grammes de pain sans sel, 50 grammes de confitures, 1 l. 250 d'eau lactosée. Ce régime fut maintenu ensuite jusqu'au 20 septembre sans aucune modification. C'est à ce moment que l'on commença l'épreuve de chloruration.

Pendant toute cette période, le courbe de poids descendit d'abord progressivement ; puis elle resta horizontale. La diurèse variait de façon sensiblement parallèle à la quantité de boisson ingérée ; néanmoins, il faut remarquer que quand on augmenta

de 500 grammes à 1 l. 250 la quantité d'eau lactosée le 11 septembre, la diurèse, qui était aux environs de 1 litre, s'abaissa brusquement à 200 centimètres cubes et se maintint à ce chiffre pendant 6 jours, en même temps que le poids augmentait ; puis elle revint à un taux un peu supérieur à 1 litre, atteignant parfois même 1.500 centimètres cubes, et le poids diminua très progressivement.

Epreuve de chloruration. — Sans changer autre chose au régime, on donna, pendant 5 jours, 10 grammes de chlorure de sodium par jour, puis on reprit le régime précédent. Il se fit une nouvelle ascension du poids, beaucoup plus brusque et plus marquée que la précédente, qui était due à la simple augmentation de la quantité de liquide absorbée. On assista ensuite à une déchloruration progressive, du type en échelons prolongés, tel que l'a décrit Vallery Radot. Quant le poids se fut de nouveau stabilisé pendant quelques jours, on commença le traitement par l'extrait thyroïdien. Notons qu'au moment où l'œdème, à la suite de la chloruration, avait atteint sa plus grande intensité, il se produisit de l'ascite, et des hydarthroses des genoux. Du côté gauche, l'œdème des membres inférieurs était plus marqué et le malade se plaignait d'une douleur au niveau de la zone diaphyso-épiphysaire inférieure du fémur. Cette douleur était bien localisée à la palpation ; on fit une radiographie, qui ne montra aucune lésion osseuse. Néanmoins on immobilisa le malade pendant quelques jours ; mais ces phénomènes disparurent d'eux-mêmes et ne reparurent jamais.

Régime riche en protides. — Le régime précédemment indiqué fut continué jusqu'au 6 octobre, un peu élargi. Le 6 octobre, on commença un régime plus substantiel, avec adjonction de viande. Ce fut le suivant : eau lactosée 1.250 ; café au lait 200 ; purée 500 ; pain sans sel 175 ; confitures 100 ; légumes verts 200 ; viande maigre grillée 100 ; viande crue 50. Ce régime était donc très pauvre en graisses ; cependant, à partir du 18 octobre, on ajouta une très faible quantité de beurre à la ration (15 gr.). Ce régime ne produisit aucune modification de l'état du malade.

Traitement thyroïdien. — Il fut commencé le 21 octobre. A ce moment, le malade pesait 41 kilogr. On donna d'abord, jusqu'au 31, 5 centigrammes par jour de poudre de corps thyroïde ; du 31 octobre au 8 novembre, la dose fut portée à 15 centigrammes ;

du 8 au 12, à 30 centigrammes; le 13, à 40 centigrammes. Au moment où la dose atteignit 30 cgr. apparurent des accidents toxiques ; le pouls devint très rapide ; il y avait une diarrhée abondante ; des vomissements, des palpitations, de la céphalée, de l'anorexie ; des douleurs dans la région lombaire droite. On redescendit alors le 14 à 30 centigrammes et les symptômes toxiques ne s'atténuant pas suffisamment,on revint le 17 à 20 centigrammes. On maintint cette dose jusqu'au 23,mais à ce moment la diarrhée reparut, très abondante, ainsi que les malaises précédemment décrits et on abandonna cette thérapeutique.

Aucun effet ne fut enregistré tant qu'on n'atteignit pas la dose de 30 centigrammes. A partir de ce moment le poids décrut régulièrement. Mais cette chute de poids étaient due à la diarrhée, car la diurèse restait sensiblement la même qu'avant le début du traitement. Le poids était néanmoins tombé à 31 kgr. 950. Après que l'on eût cessé le traitement thyroïdien, on dut augmenter la quantité des boissons, car l'enfant avait une soif intense. La diurèse s'éleva aux environs de 2 l. par jour, la quantité de boisson étant à peu près aussi de 2 litres. Les œdèmes restèrent d'abord stationnaires, puis se reproduisirent. Il s'était donc établi un équilibre des échanges d'eau entre tissus et sang, et la quantité urine était sensiblement égale à la quantité de boisson. Le régime précédent fut élargi à partir du 11 novembre. On donna 30 grammes de beurre et 4 grammes de sel en plus. On diminua la quantité de viande, qui était assez mal supportée et on ne donna plus que 90 grammes de viande par jour. Le poids revint lentement à ce qu'il était précédemment et le 15 décembre, le malade pesait de nouveau 39 kgr. 500. La diurèse se maintenait toujours au taux de 2 litres.

Devant ces résultats peu encourageants, on mit le malade à un régime varié, lui donnant simplement ce qu'il désirait avec une proportion normale de protides, de lipides et d'hydrates de carbone dans la ration et 4 grammes de sel par jour. On lui permit de se lever. Depuis, son état général est beaucoup plus satisfaisant. Le dernier examen du sang que nous avons pratiqué (voir tableau 2) a montré une tendance très marquée au retour à la normale des lipides et des protides du sang. L'élimination des chlorures par les urines dépasse celle des chlorures ingérés : on trouve dans l'urine 5, 75 à 5 gr. 90 de chlorures par

litre, avec une diurèse de 2 litres ; il nous semble donc qu'une évolution vers la guérison est en train de se produire ; le malade continue à rester sous notre observation.

Quoique restant à des taux plus bas qu'auparavant, la quantité d'albumine est toujours importante (entre 3 et 5 grammes par litre). Nous avons l'intention de reprendre le traitement thyroïdien. Il est très probable que nous allons assister à une guérison ; mais ce sera une guérison spontanée, car l'amélioration n'a été enregistrée que deux mois seulement après la fin du traitement par le corps thyroïde.

La tension osmotique dite des protéines, mesurée par la méthode de Govaerts nous a donné les résultats suivants :

18 septembre, 12 centimètres d'eau ;

23 novembre, 10 centimètres d'eau.

OBSERVATION III

Bernadette G..., 3 ans, malade du service de M. le Dr Apert.

Antécédents personnels : cette fillette a toujours été bien portante avant la présente maladie ; elle est née à terme, a été nourrie un an au sein ; on lui a ensuite donné une nourriture des plus variée, comprenant de la viande en quantité suffisante. Elle mangeait beaucoup et rien ne pouvait faire penser à des troubles quelconques de la nutrition ; elle était très grosse, mais très vive, intelligente. Elle n'avait aucun signe d'insuffisance thyroïdienne. Elle n'a jamais eu non plus d'angine. La seule infection qu'elle ait présentée a été, en juin 1928, une poussée d'impétigo, guérie en quelques jours.

Antécédents héréditaires : On ne sait rien sur le père ; la mère est bien portante ; elle a eu pendant sa grossesse et pendant l'allaitement de l'albuminurie avec des œdèmes très marqués. Elle n'a pas eu d'autre enfant ni d'avortement.

Histoire de la maladie : Le début remonte à la fin de juillet 1928 ; le premier signe constaté a été de la bouffissure des paupières ; deux jours après il y avait aussi de l'œdème des mollets ; depuis, l'œdème a persisté ne faisant qu'augmenter constamment. Comme dans le cas nº 1 l'affection a donc

évolué en une seule poussée. On a recherché l'albumine dans les urines au début du mois d'août. On en aurait trouvé une quantité considérable, mais la mère de l'enfant en a oublié le chiffre. L'enfant est mise au régime lacté mais l'œdème continue à s'accroître néanmoins. Elle ne s'alite pas, continue à être gaie, à courir et à jouer. Le 2 novembre on fit une analyse d'urine : on trouva 17 gr. 70 d'albumine par litre. La densité des urines était de 1.014 et la quantité d'urine quotidienne de 540 cm³. Le médecin conseilla de la mettre au lit par prudence. L'œdème était devenu énorme, intéressant tout le corps, même les membres supérieurs. Pendant 1 mois 1/2 de séjour au lit avec comme régime du lait, de l'eau lactosée et des fruits crus, et plus tard des purées et du bouillon de légumes, on ne constata qu'une légère diminution de l'œdème. L'albuminurie aurait diminué également.

On donna à ce moment de la théobromine. Au début du mois de décembre, l'œdème redevint énorme et l'enfant entra à l'hôpital.

TABLEAU III

	21 XII
Lipides totaux	39,26
Cholestérol	11,25
Rap. $\frac{\text{Chol.}}{\text{lip. tot.}}$	0,28
Protides tot.	35,30
Sérine	»
Globuline	»
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$	»
Urée	0,39
Sodium	2,98

Examen à l'entrée. — L'anasarque est extraordinairement marquée ; la face est bouffie, absolument déformée ; il y a même de l'œdème de la région temporo-pariétale gauche, dessinant une énorme bosse à cet endroit. L'enfant ne peut ouvrir les yeux, tellement les paupières sont tuméfiées. Les membres inférieurs sont déformés en poteaux ; la paroi abdomi-

nale est épaissie ; il y a une ascite considérable et un léger épanchement aux deux bases pleurales. La ponction exploratrice permet de retirer à droite quelques gouttes d'un liquide absolument incolore, légèrement opalescent. Les membres supérieurs même sont tellement infiltrés que la ponction veineuse au pli du coude a été très difficile. L'œdème est mou, la pression y laisse un godet très profond. Il n'est pas douloureux. Il existe au niveau des cuisses et de l'abdomen des vergetures nombreuses et récentes. Au niveau des plis de la peau, rendus profonds par l'œdème, il existe des lésions cutanées intenses.

Examen des urines. — Il existe de l'incontinence d'urine ; l'urine est d'ailleurs très peu abondante. Par le sondage on retire quelques centimètres d'urine très trouble, ne contenant ni pus ni microbes, mais de nombreux polynucléaires et des cylindres en extrême abondance, surtout des cylindres granuleux. L'examen au microscope polarisant montre l'existence d'une quantité énorme de corps bi-réfringents, en amas de gouttelettes ; c'est la plus grande quantité que nous ayions jamais observé. Il n'y a pas d'hématies. L'albumine de l'urine n'a pas été dosée. L'enfant est somnolente et geignante.

On essaie le régime lacté et une injection d'extrait parathyroïdien; mais le 22 décembre surviennent, au matin, des convulsions intenses qui durent 3 heures de suite. Une ponction lombaire amène quelques heures de calme. Dans la soirée surviennent de nouvelles convulsions, à la suite desquelles on remarque une parésie faciale gauche. Le lendemain la fièvre s'élève à 40° et on constate les signes d'une bronchite capillaire. La mort survient le 24, sans que de nouvelles convulsions se soient reproduites.

OBSERVATION IV

Il s'agit d'un enfant dont nous pouvons donner ici l'observation grâce à l'obligeance de MM. les Drs Faure-Beaulieu et Azéma et dont M. Guillaumin a bien voulu nous communiquer les examens chimiques.

R..., garçon de 7 ans.

Antécédents personnels : A eu la rougeole et la coqueluche et de fréquentes angines ; en général bien portant.

Antécédents héréditaires et collatéraux : Il a 2 frères bien portants ; les parents sont, en apparence, en bonne santé. Lui-même est né à terme, et bien développé. Mais la mère a eu un avortement avant sa naissance et en septembre 1928 elle a accouché, près du terme, d'un enfant mort et macéré.

Elle a été traitée pour syphilis.

Notre petit malade a été suivi depuis sa naissance par le Dr Azéma qui, à l'occasion des angines qu'il a présentées, a chaque fois recherché l'albumine dans les urines et n'en a jamais trouvé.

Histoire de la maladie. — Le début remonte au mois de juin 1928. Un matin, par hasard, on remarqua que l'enfant avait un peu d'œdème de la face. Il n'avait aucun malaise et son état général était excellent. On rechercha aussitôt l'albumine dans les urines et on trouva dès ce moment 15 grammes par litre.

En très peu de jours, l'œdème eut une intensité extraordinaire. Le volume des urines diminua rapidement et on arriva à une anurie presque complète. Le diagnostic qui parut le plus vraisemblable, étant donnée la grande rapidité de l'évolution dans ce cas, fut celui de néphrite aiguë. En effet, l'anasarque prit des proportions énormes et l'albuminurie atteignit le chiffre de 16 grammes par litre. Néanmoins il n'y avait pas de fièvre. On mit l'enfant à l'eau lactosée en quantité restreinte, en le privant de toute alimentation. On le traita par la saignée, les purgations, la théobromine. Il se produisit une très forte diurèse (1 litre 1/2). Au bout de 5 à 6 jours, l'œdème avait disparu et l'albumine était descendue à 0 gr. 50 par litre. Le diagnostic de néphrite aiguë semblait confirmé. Cependant certains symptômes pouvaient paraître anormaux : l'absence complète de fièvre, de douleurs lombaires, d'hématurie et de toute atteinte de l'état général.

Au bout d'une quinzaine de jours, malgré un régime sévère et malgré l'observation de toutes les précautions hygiéniques, il y eut reprise de l'œdème, moins intense et plus progressif que la première fois ; l'albumine atteignit 6 à 7 grammes par litre, la diurèse se maintint autour de 500 cc., le taux de l'urée sanguine était de 0,51. L'œdème persista, en restant modéré. L'albuminurie n'avait aucune tendance à la diminution. La réaction de Hecht fut à ce moment faiblement positive.

On fit pendant 20 jours une friction quotidienne avec la pommade au calomel, sans que l'état se modifiât. Le 8 août après avoir pris l'avis du médecin traitant de Saint-Nectaire, on envoya l'enfant à cette station, tout en pensant qu'il fallait conduire la cure avec de grandes précautions. Malgré cela, la cure n'eut pas d'effet favorable. Au contraire, l'œdème et l'albuminurie devinrent plus intenses. Une ascite se constitua. L'enfant revint alors chez lui le 31 août et on essaya divers traitements : restriction des liquides, régime déchloruré, théobromine. Tout échoua et l'œdème continua à augmenter. A la fin de septembre, on essaya avec la plus grande prudence le traitement par le cyanure de mercure. On fit une injection intra-veineuse de cyanure de mercure tous les deux jours. On se servit de la solution suivante :

Cyanure de mercure	2 milligrammes
Sérum glucosé	5 cc.

Le 1er jour, 1/4 de cc.; à l'injection suivante 1/2. On augmenta ainsi les doses régulièrement, jusqu'à injecter l'ampoule complète. On fit ainsi une vingtaine d'injections. Le traitement fut assez bien supporté, mais n'eut pas de résultat favorable. Au contraire, la diurèse tomba à 250 cc., l'urée sanguine atteignit 0,60.

Le malade était resté jusqu'alors au régime déchloruré, sans viande ; on essaya de lui donner, en plus de ce régime, un peu de foie de veau et de rognon. Le 8 novembre, on fit une ponction d'ascite, évacuant 2 litres de liquide chyliforme. Le 13 novembre on tenta une injection sous-cutanée d'1/4 cc. de Neptal, mais on provoqua ainsi un état syncopal, des vomissements, une diminution encore plus marquée des urines, dont la quantité passa de 400 à 200 cc. par 24 heures. Pendant toute cette évolution, la quantité d'albumine s'était maintenue toujours élevée, généralement autour de 8 gr. Le 15 novembre, nouvelle injection de Neptal, très mal supportée également. Le 22 novembre on fit une analyse plus complète de l'urine qui donna les résultats suivants

Chlorures	0 gr. 82 par litre.
Urée	13 gr. 74
Azote totale . . .	7 gr. 56
Albumine . . .	19 gr. 50

Examen macroscopique. — On remarque à cette époque la présence de macrophages, de quelques leucocytes et de quelques rares cylindres granuleux.

TABLEAU IV

Lactescence excessive :

	26 XI
Lipides totaux	66,80
Cholestérol	15,10
Lécithine	10,05
Rap. $\frac{\text{cholest.}}{\text{lip. tot.}}$	0,22
Protides tot	41,74
Sérine	8,94
Globuline	32,80
Rap. $\frac{\text{alb.}}{\text{glob.}}$	0,27
Urée	0,57
Cl. sérum	3,73
Na	2,90
$\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$	1,19
K	0,382
Extrait sec	109,80
Indice réfract	67,2 à 15°

Le 25 novembre 1928, un examen des urines, fait par M. Guillaumin et qu'il a bien voulu nous communiquer, a donné les résultats suivants : « Vol. par 24 h , 400 cc. L'urine est trouble. Après repos, elle laisse déposer un sédiment peu abondant et elle reste légèrement louche. Après centrifugation, l'examen du culot au microscope donne les résultats suivants : nombreux leucocytes, rares cellules épithéliales sans origine bien caractérisée ; assez nombreux cylindres de nature diverse ; depuis les cylindres hyalins ou légèrement granuleux jusqu'aux cylindres fortement granuleux et colloïdes.

En lumière polarisée, quelques uns seulement de ces cylindres s'éclairent faiblement pour reproduire des images déjà décrites

par Feuillé. Mais il y a en plus un conglomérat microscopique, s'éclairant fortement en lumière polarisée et qu'on peut affirmer de nature lipoïdique. »

Le 1er décembre, on commença un traitement par l'extrait thyroïdien.

Le 4 décembre, on essaya d'ajouter au régime 100 à 120 grammes de viande par jour, mais l'enfant ne put le supporter et, en réalité, le régime riche en protides ne put être appliqué. Il ne mangeait qu'une côtelette et un peu de poisson chaque jour ; les œufs furent éliminés du régime. En même temps on continua le traitement thyroïdien ; on augmenta progressivement les doses, en commençant par 5 centigrammes par jour pendant 2 jours, puis 10 pendant 2 jours, etc. en allant jusqu'à 30 centigrammes ; ce premier traitement dura quinze jours ; il fut parfaitement bien supporté malgré la dose élevée à laquelle on arriva, mais on n'enregistra aucun résultat favorable. Après 8 jours de repos, on reprit le même traitement thyroïdien, aux mêmes doses. Le poids, qui était de 31 kgr. 400 le 1er décembre, monta le 20 décembre à 32 kgr. 400. Le 20, ponction d'ascite (2 l. 250). La diurèse oscillait entre 300, 350 centimètres cubes.

A ce moment, le 31 décembre, nous pûmes voir le petit malade, grâce à l'extrémité obligeance de M. le Dr Azéma. Nous fûmes frappés par son bon état général, constrastant avec l'intensité extraordinaire des œdèmes. Il ne gardait pas le lit et circulait dans la maison. Son teint était pâle, sa face bouffie, ses membres inférieurs très augmentés de volume et surtout il avait une ascite considérable, ascite libre que l'on dut ponctionner peu de temps après, le 5 janvier (5 litres).

L'examen des poumons ne montra aucun signe d'épanchement pleural, seulement un peu de submatité et quelques râles sous-crépitants aux deux bases.

L'examen de la bouche et du pharynx ne montra aucune lésion ; les amygdales n'étaient ni augmentées de volume, ni enflammées ; la respiration nasale se faisait bien. Nous avons examiné au microscope polarisant les urines fraîchement recueillies, après les avoir centrifugées. Le culot de centrifugation était, ce jour-là, très abondant et avait l'aspect cireux particulier que nous avons déjà signalé ; mais ici on voyait à l'examen macroscopique quelques stries rouges, montrant qu'il y avait une très

légère hématurie. L'examen au microscope montra la présence de quelques globules rouges, de leucocytes, de cylindres divers.

A la lumière polarisée, nous avons vu quelques points très petits, isolés, brillant légèrement à l'intérieur de quelques cylindres et surtout de très nombreux amas de gouttelettes biréfrinfentes, de l'aspect le plus typique.

Le 30 décembre, le poids est de 32 kgr. 250.

Le 5 janvier, après la ponction d'ascite : 29 kgr. 950.

A la fin de janvier 1929, 34 kgr. 800, avec une diurèse moyenne de 250 centimètres cubes. Tension artérielle : 10-7. Jamais d'hématurie macroscopique.

Le traitement thyroïdien n'a eu donc jusqu'ici aucun effet favorable. Pendant qu'il était suivi, il y avait 110 pulsations par minute.

On verra, d'après le tableau ci-joint, le taux énorme des lipides totaux et du cholestérol du sérum.

OBSERVATION V

MM. Braun, Moreau et Guillaumin ont bien voulu nous communiquer cette observation, qu'ils publieront ultérieurement.

Nous n'en donnons qu'un très court résumé, et deux séries de dosages, dont l'intérêt est d'avoir été faits à plus d'un an de distance.

Il s'agit d'un malade de 20 ans, qui, au cours d'une période de surmenage intellectuel, a présenté, au mois de juin 1927, des œdèmes et de l'albuminurie.

Au mois d'octobre 1927, il y avait 15 grammes d'albumine par litre d'urine. On a essayé le traitement thyroïdien, l'insuline, divers diurétiques, sans résultat durable.

Les derniers dosages montrent une tendance à l'amélioration. Le malade n'a maintenant presque plus d'œdèmes et a très peu d'albumine dans l'urine. L'examen du tableau correspondant montre qu'il y a un an, l'urée du sérum s'est élevée à 0 gr. 71, et la constante d'Ambard à 0,171. Mais actuellement, il n'y a plus que 0 gr. 46 d'urée par litre de sérum, et la constante d'Ambard est de 0,116.

L'urine contient 6 gr. 33 de NaCl par litre.

TABLEAU V

	5 XI 27	2 I 28	13 I 29
Lipides totaux	37,35	—	18,55
Cholestérol	6,33	6,56	4,60
Lécithine	7,66	—	3,80
Rap. $\frac{\text{chol.}}{\text{lip. tot.}}$	0,16	—	0,24
Rap. $\frac{\text{chol.}}{\text{lécithine}}$	0,82	—	—
Protides totaux	—	—	47,75
Albumine	—	—	13,75
Globuline	—	—	34
Rap. $\frac{\text{alb.}}{\text{glob.}}$	—	—	0,40
Urée	0,38	0,71	0,46
Az. résiduel	0,076	—	—
Cl plasma	—	—	3,71
Cl globules	—	—	2,65
Cl glob.	—	—	
Cl plasma	—	—	0,71
Na	—	—	3,03
$\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$ molécul.	—	—	1,25
$\frac{\text{Cl}}{\text{èxt. sec}}$	—	—	4,8
$\frac{\text{Na}}{\text{extrait sec}}$	—	—	3,87
Extrait sec	—	—	76,20
Constante d'Ambard	—	0,171	0,116

CHAPITRE II

ÉTIOLOGIE

On ne connaît encore rien de certain sur l'étiologie de la néphrose lipoïdique, sauf en ce qui concerne la néphrose syphilitique que nous laisserons en dehors de notre travail. C'est une maladie de sujets jeunes, elle est surtout fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune ; le malade le plus jeune parmi ceux dont on ait publié l'observation est un enfant de 2 ans ; après 35 ans la maladie semble exceptionnelle. Les cas publiés qui concernent des adultes de 40 à 50 ans ne sont pas sûrement des cas de néphrose lipoïdique vraie.

Le sexe ne semble pas avoir d'influence bien nette ; certains auteurs ont signalé une plus grande fréquence chez la femme.

Il est possible que la maladie survienne chez des individus présentant un état constitutionnel spécial, mais rien de certain n'a été donné jusqu'ici en ce qui concerne ce terrain particulier. D'ailleurs, le plus souvent, on ne trouve pas de tare évidente ou d'insuffisance de développement ; les influences des glandes à sécrétion interne ont été surtout invoquées.

L'insuffisance thyroïdienne, pour Epstein, serait constante et il donne à ce sujet une série d'arguments. Le métabolisme basal serait toujours abaissé ; il trouve en moyenne un abaissement de 18 % ; l'hypercholestérolémie serait également en rapport avec l'insuffisance du corps thyroïde ; il trouve dans les cas de myxœdème une augmentation du cholestérol du sang, comme dans la néphrose lipoïdique.

1. Un cas de Conrad, concernant un malade de 40 ans, semble être une néphrose vraie.

Par contre, dans la maladie de Basedow, le taux du cholestérol du sang serait abaissé. Dans un de ses cas, l'évolution s'est faite vers le myxœdème et il cite un deuxième cas de néphrose lipoïdique survenu au cours de l'évolution d'un myxœdème. La même opinion est soutenue par différents auteurs américains (Kaufmann et Mason, Major et Helwig, Murphy et Warfield). Davidson a décrit les troubles hypo-thyroïdiens chez les femmes atteintes de néphrose lipoïdique : sécheresse de la peau, lenteur d'idéation, irrégularité des règles, qui sont peu abondantes. Bing et Hecksher trouvent, chez les chevaux thyroïdectomisés, une augmentation des lipides du sang, augmentation qu'ils ont retrouvée également chez les crétins et les myxœdémateux. Epstein a noté dans trois cas l'apparition de néphrose lipoïdique à la suite d'irradiations du cou.

La théorie de Kaufmann et Mason est un peu différente ; ils supposent qu'il y a, non pas une insuffisance thyroïdienne, mais une diminution de la thyroxine des tissus. Müller attribue la néphrose lipoïdique à un syndrome thyréotoxique. Knauer décrit un syndrome de déséquilibre thyro-surrénal, caractérisé par la résistance à l'adrénaline, la vagotonie, l'hypotension permanente. Ferrata note un syndrome d'obésité légère avec sécheresse de la peau, asthénie, altérations du système pileux, parfois enophtalmie et lenteur du pouls.

En réalité, l'origine thyroïdienne du syndrome n'est nullement prouvée ; l'abaissement du métabolisme basal peut d'abord n'être qu'apparente, étant donnée la difficulté d'apprécier le poids réel de ces malades ayant des œdèmes. D'ailleurs il existe dans cette maladie des troubles complexes du métabolisme, qui suffiraient à expliquer la chute du métabolisme basal ; de plus Löwenstein dans cinq cas avec autopsie n'a jamais trouvé de lésions du corps thyroïde ; notons que l'aspect histologique du corps thyroïde dans nos 3 cas dénotait cependant un léger hypofonctionnement. Enfin la lipoïdémie peut reconnatre des causes multiples,

en dehors de l'insuffisance thyroïdienne. Néanmoins il faut reconnaître qu'il n'est pas rare de rencontrer des troubles atteignant le système endocrinien, par exemple, dans un de nos cas (observation 6) ; ou des troubles vaso-moteurs (observation 2). Mais ces troubles sont tout à fait inconstants et on peut les rencontrer aussi bien dans les néphrites chroniques que dans les néphroses lipoïdiques (voir notre obs. 8).

Volhard a noté dans certains cas un caractère familial.

Infections. — Le rôle des infections ne peut pas être considéré comme constant. Les maladies générales, telles que scarlatine, diphtérie, grippe, pneumonie, créent des albuminuries fébriles ou des néphrites aiguës, mais pas de néphroses. Les infections locales chroniques des amygdales, du pharynx, des dents ont été souvent invoquées. Clausen attribue à l'infection des sinus de la face par le staphylocoque, les néphroses lipoïdiques de l'enfance ; il aurait retrouvé une sinusite chronique dans tous les cas qu'il a examinés et le traitement par le drainage aurait été suivi d'amélioration ou de guérison ; il n'a jamais d'ailleurs trouvé de staphylocoques dans le sang, ni pu reproduire la maladie expérimentalement avec les germes isolés à partir du pus des malades. D'ailleurs la lecture de ses observations n'est pas convaincante, étant donné que, le plus souvent, cette amélioration est très incomplète et qu'il peut fort bien s'agir d'une rémission spontanée. Pour Clausen, si le staphylocoque est la cause des néphroses, c'est au streptocoque que sont dues les néphrites des enfants.

Bonnenkamp, Stolz, Randerath attribuent, au contraire, un rôle pathogène au pneumocoque ; les arguments qu'ils donnent ne sont pas plus démonstratifs que ceux de Clausen en ce qui concerne le staphylocoque. Ils ont trouvé dans le sang des vaisseaux du rein, en particulier dans les parois des vaisseaux inter-tubulaires et dans l'épithélium des tubes (Stolz) le pneumocoque en grande quantité ; mais il n'y avait aucune lésion inflammatoire autour de ces microbes, ce qui

fait penser qu'il s'agissait d'un processus terminal. En outre, ces malades sont morts de péritonite ou de pleurésie purulente à pneumocoques, qui semblent être survenues comme complication. Les lésions dentaires ont été notées dans un cas de Kaufmann et Mason ; mais, le plus souvent, il s'agit d'enfants ne présentant aucune lésion de cet ordre et cette étiologie ne peut, en tous cas, être généralisé.

Dans presque tous les cas que nous avons examinés il y avait soit une amygdalite chronique (cas 1 et 3) soit une lésion du pharynx (cas 2, où existaient des végétations adénoïdes). De plus une poussée nouvelle d'angine était survenue 15 jours ou 3 semaines avant le début, dans le cas n° 2.

Dans notre observation 4, pourtant, il n'y avait aucun antécédent de ce genre.

Infections spécifiques. — Nous ne nous occuperons pas des néphroses d'origine syphilitique, auxquelles Munk attache une grande importance. En tous cas, bien souvent, le Wassermann est négatif et aucun signe dans les antécédents ni dans l'état actuel ne permet de penser à l'existence d'une syphilis acquise. En particulier, dans tous nos cas il en était ainsi.

La syphilis héréditaire ne pourrait avoir qu'un rôle accessoire. On sait depuis les travaux de Marfan qu'elle crée un terrain favorable à l'évolution de toutes les néphropathies de l'enfance. Nous l'avons trouvée dans un seul de nos cas (n° 4).

Le rôle de la tuberculose demande de nouvelles recherches. L'infection bacillaire se greffe assez souvent sur le terrain affaibli des néphrotiques, mais cela ne suffit pas à prouver l'étiologie tuberculeuse. Da Silva Mello a trouvé dans un cas que le liquide d'ascite tuberculisait le cobaye et a obtenu ensuite une guérison par les rayons ultra-violets. Mais il peut s'agir aussi d'infection secondaire. Quant aux néphrites parenchymateuses chroniques décrites par Landouzy et L. Bernard et auxquelles ils attribuent une origine tuberculeuse, on ne saurait dire si ce sont en réalité des néphrites chroniques avec œdème ou des néphroses lipoïdiques.

CHAPITRE III

SYMPTOMES CLINIQUES

Le tableau de la néphrose lipoïdique vraie est toujours identique à lui-même. L'œdème, le plus souvent considérable, et l'albuminurie constituent à eux seuls presque toute la symptomatologie.

Début. — L'œdème est, dans l'immense majorité des cas, le premier signe constaté. Il débute le plus souvent par la face. C'est par hasard qu'il est remarqué par le malade ; il est à ce moment léger, localisé aux joues ou aux paupières. Jamais il n'y a le moindre malaise ; l'œdème est le seul symptôme. A ce moment, si on cherche l'albumine dans les urines, on trouve le plus souvent dès le premier examen des doses déjà énormes ; 9 gr. par exemple (observation 1), 5 gr. 80 (observation 2). Dans aucun des cas publiés, pas plus que dans les nôtres, on n'a fait à ce moment l'examen du sang au point de vue chimique. Le diagnostic a été fait jusqu'ici toujours tardivement et on a pensé d'abord à une néphrite banale. Néanmoins, étant donné l'insidiosité si particulière du début, sans aucun autre signe, sans fièvre en particulier, le diagnostic pourrait être fait plus précocement.

Volhard cite un cas où l'œdème a débuté 11 jours avant l'albuminurie : chez un sujet de 15 ans apparaît le 19 janvier 1910 une tuméfaction des paupières ; on examine l'urine le 25 et le 29 janvier et on ne trouve pas d'albumine ; on en trouve le 30 janvier ; le 7 février le syndrôme de la néphrose lipoïdique était au complet et il y avait 10 grammes d'albumine par litre dans l'urine.

Kollert cite un cas de néphrose de guerre où l'œdème a précédé l'albuminurie de quelques jours.

L'œdème peut augmenter rapidement et devenir en très peu de jours une véritable anasarque ; d'autres fois il reste un certain temps localisé, peut s'atténuer, reparaître et finalement se généraliser.

Période d'état. — L'aspect seul du malade doit faire penser à la néphrose lipoïdique ; l'œdème est très marqué ; l'état général est bien conservé ; l'albuminurie est considérable. La maladie paraît encore mieux supportée chez l'enfant que chez l'adulte. A la longue le malade s'affaiblit, surtout si on lui fait observer un régime de restrictions exagérées. Au contraire, dans notre observation 5, par exemple, où il s'agit d'un enfant né en ville et soumis depuis le début à une alimentation variée et suffisamment abondante, l'état général est satisfaisant malgré l'anasarque et une ascite nécessitant des ponctions répétées ; cependant, dans les périodes où l'œdème est le plus marqué, on peut observer des troubles attribuables aux œdèmes viscéraux : troubles digestifs (anorexie ou diarrhée) dus à l'œdème du tube digestif ; troubles cérébraux : céphalée, parfois torpeur et même convulsions. Ceux-ci peuvent survenir alors que le taux de l'urée sanguine reste normal (observation 4) et sont dus à l'œdème cérébral. L'encombrement du poumon par l'œdème n'est jamais bien marqué et ne donne pas lieu à des accidents dyspnéiques ; on ne trouve que quelques râles sous-crépitants aux bases.

La peau est pâle, de couleur grisâtre ; jamais il n'y a de cyanose ; dans notre observation 2, quelques taches vasomotrices d'un rouge livide se détachaient sur ce fond pâle. L'œdème est presque toujours très marqué à la face, particulièrement aux paupières et dans la région parotidienne. Les membres inférieurs, la paroi abdominale, la région lombaire sont également atteints ; plus rarement les membres supérieurs, en particulier le dos des mains. Nous avons constaté dans les cas 1 et 2, que nous avons suivis long

temps, un balancement curieux entre l'œdème de la face et celui des membres inférieurs. L'œdème est parfois plus marqué dans les parties déclives, néanmoins il est toujours généralisé.

Les épanchements viscéraux sont habituels. L'ascite est parfois très abondante et se reproduit très vite après les ponctions. L'hydro-thorax est beaucoup moins fréquent, il reste peu marqué ; nous ne l'avons trouvé que dans un de nos cas (observation 1), où il atteignait 400 ou 500 cm^3 à chaque base. Au contraire, nous n'avons jamais vu l'ascite manquer. Signalons que dans l'observation 1 l'ascite s'est comportée d'une façon particulière ; à la suite des ponctions successives, les œdèmes et l'hydro-thorax ont disparu très vite, alors que l'ascite se reproduisait constamment ; il semble donc que l'ascite obéisse à des conditions locales particulières, différentes de celles des autres épanchements. L'hydro-péricarde a été signalé quelquefois ; dans l'observation 2, nous avons noté une augmentation de la matité cardiaque au moment où l'œdème était le plus marqué, augmentation qui a disparu par la suite ; peut-être s'agissait-il d'un hydro-péricarde. Nous avons constaté en même temps une hydarthrose des genoux.

Caractère des liquides de transsudat. — Ils sont souvent lactescents, mais il est possible que ce caractère ne soit pas toujours primitif ; en effet, dans l'observation 1, les premières ponctions de la plèvre et du péritoine ont ramené un liquide parfaitement clair, incolore, ayant l'aspect de l'eau de roche et ne contenant pas de corps gras (ils ont été recherchés chimiquement). Aux ponctions suivantes le liquide devint de plus en plus opalescent et contint une certaine quantité de graisses neutres et des traces de cholestérol. Nous avons retrouvé les autres caractères signalés par Volhard et par Epstein : contenance faible en albumine et élevée en chlorure de sodium.

Déjà Javal avait signalé une ascite lactescente dans un cas de syphilis rénale.

Volhard donne les caractères suivants : extrait sec inférieur à 20 gr. par litre ; traces de graisses, de lécithine et de cholestérol ; albumine 25 cgr. à 1 gr. par litre. Réaction de Rivalta négative. Au microscope, rares globules de graisse biréfringente. Chlorure de sodium 6 gr. 20 à 7 gr. par litre ; densité 1.010 à 1020. A ces épanchements chyliformes, Volhard oppose les épanchements chyleux véritables. Dans ceux-ci la densité est supérieure à 1.010 ; il y a plus de 40 gr. par litre de substances solides, plus de 20 gr. par litre de protides ; 10 à 40 gr. par litre de graisses et de cholestérol et seulement des traces de lécithine. Au microscope on voit de nombreuses granulations graisseuses.

Cipriani et Moracchini, dans un épanchement opalescent au cours d'une néphrose lipoïdique, ont constaté des caractères identiques ; ils ont trouvé 23 cgr. de cholestérol, 2 gr. 57 d'albumine et 6 gr. 51 de chlorure de sodium, un sédiment très faible constitué presque uniquement de lymphocytes, de globules rouges et de cellules desquamées.

Kaufmann et Mason ont trouvé un liquide jaune paille contenant 6 gr. 14 de chlorure de sodium.

Stoffel a trouvé dans un cas 24 centigrammes de graisse neutre, 4 centigrammes de lécithine et 8 centigrammes de cholestérol par litre. Par conséquent le contenu en lipides de ces liquides est toujours extrêmement faible. De même l'albumine est toujours en très petite quantité ; notons que dans notre cas elle a également augmenté à la suite des ponctions.

On sait que l'urée présente toujours la même concentration dans tous les liquides de l'organisme, par conséquent dans l'ascite. On peut donc considérer les liquides d'œdème dans la néphrose lipoïdique à peu près comme de simples solutions de sels minéraux. Il serait intéressant de suivre au cours de l'évolution des œdèmes la teneur du liquide d'ascite en différents minéraux. On trouvera dans l'observation 1 le dosage effectué dans le liquide d'ascite ; on notera en particulier la teneur élevée en potassium. Mal-

heureusement à ce moment-là il existait déjà une infection péritonéale, qui avait dû modifier la composition du liquide.

Autres symptômes. — Il ne nous reste guère à noter que des signes négatifs, d'ailleurs très importants pour la différenciation de la néphrose lipoïdique et de la néphrite et sur lesquels ont insisté en particulier Volhard et Munk.

La tension artérielle n'est jamais élevée ; pour la plupart des auteurs elle reste normale. Machwitz, Fahr et Rosenberg ont signalé la possibilité de phénomènes d'hypertension transitoire. Pour Volhard il ne peut s'agir dans ce cas de néphrose lipoïdique vraie. Knauer insiste sur l'hypotension, à laquelle il attribue un rôle dans la pathogénie de certains symptômes. Dans tous nos cas, la tension artérielle est restée aux environs de la normale, plutôt basse. *L'examen du cœur* ne montre jamais d'hypertrophie du ventricule gauche ni de dilatation notable du cœur. *Le pouls* était rapide dans trois de nos cas de façon permanente.

L'examen du fond d'œil ne montre pas de lésions.

Les autres signes négatifs importants sont l'absence constante de phénomènes urémiques ; la conservation de fonctions rénales normales. En particulier il n'y a pas d'élévation de l'urée du sang et l'élimination de la sulfone-phénolphtaline est le plus souvent exagérée ou normale.

La constante d'Ambard est normale. Il n'y a pas *d'hématuries* (voir syndrome urinaire).

Comme nous le verrons plus loin, il ne faut pas croire que ces signes ne peuvent jamais compliquer la néphrose lipoïdique. Ce que nous disons ne vaut que pour les cas récents.

CHAPITRE IV

SYNDROME URINAIRE

Les urines sont généralement denses (densité 1030 à 1040), contiennent peu de chlorures, des quantités très abondantes d'albumine et des corps gras de natures diverses : graisses neutres et lipoïdes. Néanmoins, la composition et la quantité de l'urine varient suivant le moment. On voit, en particulier, des périodes de polyurie avec faible concentration et décharges de chlorures.

Albuminurie

Le taux de l'albumine est toujours très considérable. La quantité la plus forte que nous ayons trouvée dans la littérature est 60 grammes par litre (Volhard) ; dans une de nos observations (observation 1) nous avons noté jusqu'à 30 grammes par litre. L'albumine des urines est constituée en majorité de sérum-albumine, comme dans toutes les autres albuminuries. Néanmoins, pour Knauer, la proportion de globuline dans les protides éliminés par l'urine serait plus forte dans la néphrose lipoïdique que dans la néphrite aiguë.

Variations de l'albuminurie.

Elles ne semblent pas parallèles à l'évolution des autres symptômes. Les œdèmes peuvent diminuer et même disparaître alors que l'albumine reste très abondante dans les urines : parfois, pourtant, dans certaines périodes de rémis-

sion (observation 4), elle peut diminuer beaucoup et reparaître ensuite, en même temps que les autres symptômes subissent une nouvelle poussée. Dans l'observation 2, nous avons pu suivre quotidiennement les variations de l'albuminurie, pendant une longue période.

Elle subissait des oscillations sans cause apparente, mais néanmoins tendait à diminuer en même temps que le poids du malade.

Au cours de l'épreuve de déchloruration et de chloruration, elle a augmenté au moment de la plus grande élimination de chlorures par l'urine, mais elle est revenue rapidement à son taux antérieur.

Le régime carné augmenterait l'albuminurie pour Epstein ; nous n'avons pas retrouvé cette augmentation dans le cas précédent ; elle a seulement augmenté le premier jour de l'établissement du régime carné.

Kollert et Starlinger ont noté une relation inverse ; après plusieurs jours de régime lacté, ils ont constaté une augmentation de l'albuminurie avec diminution de la diurèse. Avec le régime carné au contraire, l'albumine diminuait dans l'urine ; l'ingestion d'œufs frais aurait également augmenté d'albuminurie.

Densité des urines et quantité d'urine quotidienne.

Pendant les périodes où l'œdème est le plus marqué, les urines sont peu abondantes (200-400 cm^3.) et très denses. Dans notre observation 4, il y eut une anurie presque complète. Au contraire, pendant les rémissions, elles augmentent de quantité avec parfois même polyurie, en même temps que la quantité de chlorures augmente. La densité peut alors être faible.

Culot de centrifugation.

Il est souvent assez abondant. Nous avons noté dans plusieurs de nos cas (observations 1, 2 et 5) un aspect cireux du culot qui rappelait celui de la paraffine. Cet aspect ne nous semble pas avoir été noté antérieurement. C'est surtout au moment où nous avons donné brusquement (dans nos deux premières observations) après une période de régime déchloruré, une quantité abondante de chlorure de sodium,que nous avons constaté l'importance de ce culot. A ces moments, l'urine avait un aspect trouble qui nous a fait croire les deux fois, à la possibilité d'une pyrurie. L'examen des urines et leur culture a montré qu'elles ne contenaient aucun microbe, et pas de globules de pus ; il s'agissait en réalité, de *lipurie*. (La lipurie, pour les anciens auteurs était due à un écoulement de lymphe). Une ou deux fois, nous avons même remarqué que l'urine aussitôt après son émission contenait des gouttelettes graisseuses visibles à l'œil nu.

L'examen microscopique du culot de centrifugation montre avec une grande fréquence, d'assez nombreuses cellules rondes qui semblent être des leucocytes.

On trouve très rarement des cellules épithéliales à structure reconnaissable. Les cylindres sont en abondance variable : au moment des poussées, où l'œdème est le plus intense, on trouve des cylindres hyalins, granuleux, graisseux. A certaines périodes de rémission, on ne trouve guère que quelques cylindres hyalins.

Les corps bi-réfringents constituent le caractère le plus important qui soit révélé par l'examen des urines.

Au microscope polarisant, on voit entre les nicols croisés, à un fort grossissement, des corps bi-réfringents qui brillent sur le fond noir du reste de la préparation ; ils peuvent revêtir deux aspects.

1) *Premier aspect*. — Ils sont à l'état libre, sous forme de fines gouttelettes que l'on trouve tantôt isolées, tantôt et plus souvent réunies en amas. Elles sont très brillantes et présentent souvent, à leur centre, une croix sombre en forme de croix de Malte (Croix de polarisation).

2) *Le deuxième aspect* est moins fréquent et surtout beaucoup moins caractéristique : on voit dans certains cylindres granuleux, çà et là, quelques petits points brillants bi-réfringents, qui ne dépassent pas la taille d'une pointe d'épingle.

On en observe rarement plus de un ou deux dans un même cylindre. Tels sont du moins les aspects que nous avons vu dans nos cas. Le premier aspect a été signalé par beaucoup d'auteurs (Munk, Govaerts et Cordier). Munk insiste aussi sur la présence de cylindres lipoïdiques présentant en très grande abondance des corps biréfringents. D'autres auteurs parlent de cylindres cireux ; nous n'avons encore jamais vu cet aspect. Seules les gouttelettes biréfringentes sont assez caractéristiques de la néphrose lipoïdique ; tout au moins ne les rencontre-t-on généralement pas dans les néphrites vraies aiguës ou chroniques. L'existence de ces gouttelettes assez grosses et assez abondantes est donc un signe important pour le diagnostic. Néanmoins, d'autres auteurs en auraient trouvé dans les néphrites aigues, et dans les néphrites chroniques (Murphy) dans les cas de prostatite, de pyélite et de cystite (Pick). Stengel et Austin ont rencontré dans 23 cas de néphrite interstitielle des traces de lipoïdes bi-réfringents. Munk, considérait d'abord ces corps bi-réfringents comme pathognomiques, de la néphrose lipoïdique. Par la suite, il a reconnu qu'on peut les observer dans presque toutes les néphropathies et en particulier dans la néphrite chronique et dans le rein amyeoïde. Bauman et Hausmann citent un cas de néphrite chronique sans aucune infiltration lipoïdique des tubuli, où ils avaient observé une lipurie avec urines troubles et où l'examen chronique décela une quantité importante de

lipoïdes. Dans le sang, il y avait un chiffre normal de cholestérol.

Faut-il en conclure que la présence de lipoïde dans l'urine est sans aucune importance pour le diagnostic ? Nous ne le croyons pas. En effet, nous les avons rencontrés en abondance à un moment donné dans tous nos cas ; mais il faut savoir que leur abondance varie beaucoup suivant les moments. Au contraire, dans plusieurs cas de néphrite avec œdème que nous avons observés, nous n'avons vu qu'une fois ou deux un point brillant isolé dans un cylindre granuleux.

Signification de ces corps bi-réfringents. — Ce sont des éthers du cholestérol, non solubles dans l'eau, et qui se trouvent à l'état liquide ; il ne s'agit donc pas de cristaux et on ne saurait employer l'expression de sphéro-cristaux, dont se sert Govaerts. Mais cette substance liquide est anisotrope comme les substances cristallisées. Ce sont donc de véritables cristaux liquides (Lehmann, Chalatow) L'état physique de ces gouttelettes peut être modifié par la chaleur, le froid, et l'action des solvants.

Les dosages chimiques pratiqués par plusieurs auteurs ont montré qu'il y avait dans l'urine des malades atteints de néphrose lipoïdique, non seulement des lipoïdes mais des graisses neutres et des cristaux d'acide gras. L'urine normale contient une quantité très faible de lipides : Sakaguchi y trouve en moyenne 5 mgr. 5 par jour, ce chiffre pouvant augmenter par ingestion de graisse. Ce n'est que dans la néphrose lipoïdique qu'il trouve une grosse augmentation (73 mgr.)

Barberino a trouvé 55 centigrammes de cholestérol par litre d'urine.

Hahn et Wolff, employant la méthode de Bloor pour la recherche du cholestérol dans l'urine, ne l'ont pas trouvé dans tous les cas. Nous-mêmes avons pu extraire par l'éther des quantités assez faibles de lipides du sédiment urinaire : la réaction du cholestérol se montra faible dans ces cas.

La présence de corps bi-réfringents dans le culot de centrifugation de l'urine est, nous l'avons dit, inconstante au cours de l'évolution. Munk pense qu'elle se trouve surtout dans les cas anciens. Kollert et Finger, Bratke, Ridder ont vu l'œdème disparaître après une élimination plus abondante de lipoïdes par l'urine.

L'influence sur l'élimination des lipides de la quantité de cholestérol ingérée a été discutée.

Gross et Genck auraient constaté que la quantité des corps bi-réfringents de l'urine augmente quand on fait absorber du cholestérol.

Hahn et Wolff, ne se bornant pas à une appréciation approximative par l'examen microscopique, ont repris ces recherches systématiquement. Il ont donné à un malade du cholestérol le matin à jeun et ont dosé ce corps dans les différentes portions de l'urine éliminée au cours de la journée. S'ils constatèrent une augmentation légère de la quantité de cholestérol éliminée dans les premières heures, ils trouvèrent le chiffre total de l'élimination de la journée identique à celui des jours précédents.

Munk n'a pu, non plus, modifier la lipoïdurie par le régime alimentaire. Nous verrons plus loin, que l'influence du cholestérol apporté par l'alimentation sur le taux du cholestérol du plasma n'est pas plus démontrée.

CHAPITRE V

LES LIPIDES DU SÉRUM ET DU PLASMA

Dans le sérum normal, on trouve une quantité assez élevée de graisses neutres, de cholestérol et de lécithine. Voici les chiffres trouvés par Daniels chez des malades normaux.

Chiffres maxima : cholestérol, 2 gr. 31.
acides gras, 5 gr. 56.
lécithines, 2 gr. 02.

Chiffres minima : cholestérol, 1 gr. 43.
acides gras, 3 gr. 38.
lécithines, 1 gr. 66.

Knauer donne comme chiffres normaux, pour les lipides totaux, 5 à 8 grammes.

Les chiffres donnés par les auteurs en ce qui concerne le taux normal du cholestérol diffèrent assez notablement. Pour Widal, Weill et Laudat, on peut trouver de 1 gr. 70 à 1 gr. 95. Klinkert, qui a employé la même méthode considère un chiffre de 1 gr. 10 comme encore normal. Par d'autres méthodes on trouve des chiffres souvent plus forts : Bloor par sa méthode, qu'ont employé aussi Hahn et Wolff, trouve des valeurs allant jusqu'à 2 gr. 90, et Stepp, employant la méthode de Autenrieth-Funck, considère le chiffre de 3 gr. comme encore normal. La connaissance de ces faits permet d'interpréter les données des différents auteurs. Mais avec la méthode de Grigaut telle que nous l'avons employée, nous considérerons comme pathologiques les chiffres dépassant 2 gr. 10.

Le rapport entre le cholestérol et les lipides totaux est normalement assez fixe, se tenant aux environs de 0,21. Le rapport du cholestérol à la lécithine est d'environ 0,94.

Dans les cas normaux, le sérum est clair quand le sujet est à jeun. Les lipides qui s'y trouvent sont donc dans un état spécial, puisqu'ils sont insolubles dans l'eau ; on a supposé depuis longtemps qu'il y avait une combinaison entre les lipides et les protides du sérum. D'ailleurs, on ne réussit au moyen de l'éther qu'à n'en extraire une partie, et il faut recourir au mélange alcool-éther, pour faire un dosage. Dans un travail récent, Machebœuf a pu extraire du sérum de cheval une combinaison composée de cholestérol, de lécithine et d'une fraction de sérum-albumine.

Le taux du cholestérol est, chez l'individu normal, indépendant de l'alimentation. Celui des graisses neutres peut s'élever considérablement à la suite d'un repas riche en graisse et, dans ces cas, on peut même voir un aspect lactescent du sérum.

Dans la néphrose lipoïdique on trouve le plus souvent :

Un sérum opalescent ou franchement lactescent, même à jeun.

Une élévation parfois énorme du taux des lipides totaux, du cholestérol et de la lécithine.

Lactescence du sérum.

On sait depuis longtemps que le sérum est lactescent dans certaines formes de mal de Bright.

Widal et Sicard ont fait en 1898, une étude de ce symptôme. On trouvera dans leur travail la bibliographie antérieure.

La lactescence du sérum se montre déjà au début de la coagulation, avant la rétraction du caillot. Elle a été attribuée par Bernert à une combinaison lipido-protidique, sans preuve d'ailleurs.

La plupart des auteurs pensent qu'il s'agit de lipides en

émulsion. Marcel Labbé, dans un cas récent, a noté la présence de corps bi-réfringents dans le sérum.

Le plus souvent, les sérums très riches en lipides sont lactescents. Néanmoins, le fait n'est pas constant, comme l'ont noté Widal, Weill et Laudat.

Nous avons toujours trouvé un sérum assez fortement lactescent dans les cas que nous avons examinés, mais il n'y avait aucun parallélisme entre l'intensité de ce phénomène et le taux des lipides. Chez notre malade n° 2, dans le dernier dosage que nous avons effectué, le taux des lipides était redevenu voisin de la normale, et pourtant la lactescence a été une des plus marquées que nous ayions jamais rencontrée.

Munk a avancé une théorie fort hypothétique, attribuant la lactescence du sérum dans la néphrose lipoïdique à une modification des lipides du sang qui se trouveraient dans un état colloïdal extrêmement instable, et floculeraient facilement.

D'ailleurs, comme nous le verrons plus loin, Munk, considère toute la pathogénie de la néphrose lipoïdique comme subordonnée à une très hypothétique modification de l'état colloïdal des protides et des lipides de l'organisme.

Rapport entre les divers lipides du plasma.

Les lipides totaux se trouvent en quantité très variable dans la néphrose lipoïdique. Le chiffre le plus fort que nous ayions enregistré est 56 gr. 80 par litre. Knauer, trouve des chiffres variant entre 25 et 47 grammes. Le cholestérol atteint des chiffres parfois très élevés Nous avons noté 2 grammes dans un cas et 15 gr. 10 dans un autre, ce dernier chiffre est voisin du chiffre le plus élevé que nous ayions trouvé dans la littérature (15 gr. 11 dans un cas de Goaverts et Cordier).

La lécithine a été assez rarement recherchée. Knauer note que son taux se maintient parallèle à celui du cholestérol.

Nous-mêmes avons noté les rapports voisins du rapport normal entre le cholestérol et la lécithine.

Le rapport entre le cholestérol et les lipides totaux, se maintient dans certains cas de façon remarquable au taux normal, comme on le verra dans le tableau 1. Dans le tableau 2, au contraire, on verra des variations relativement importantes du rapport. Néanmoins, ces variations ne sont jamais très considérables et, en tout cas, nous ne pouvons souscrire à l'opinion de Knauer, qui note une augmentation proportionnellement plus grande des acides gras libres.

Par conséquent, on peut dire d'une façon générale que la proportion relative des différents lipides est la même que dans les cas normaux, quoique Daniels note une augmentation relativement moindre de la lécithine que des lipides totaux et du cholestérol.

L'index lipémique de Mayer et Schæffer est donc en général normal. Si ses modifications ont pu être invoquées pour expliquer certains œdèmes, cette théorie ne peut s'appliquer à la néphrose lipoïdique.

Rapport entre la lipémie et l'alimentation.

Widal, Weill et Laudat notent que dans les formes de mal de Bright avec hypercholestérolémie le taux du cholestérol augmente par simple ingestion de graisse neutre. Munk et Rother constatent qu'en donnant aux malades une alimentation riche en cholestérol, le taux du cholestérol du plasma se trouve augmenté.

Bing et Heckscher font la même remarque, Beumer par contre, de même que Cipriani et Moracchini n'ont constaté, dans les cas qu'ils ont observés, aucune influence du régime aussi bien sur le taux du cholestérol du sérum que sur celui du cholestérol des urines. Ces derniers auteurs ont aussi montré que la cholestérolémie n'avait aucun

rapport avec la lipidurie et l'élimination du cholestérol par la bile. Le contenu de la bile en cholestérol ne leur a pas paru anormalement élevé.

Hahn et Wolf n'ont pas trouvé non plus d'influence de l'alimentation.

Rapport entre le cholestérol libre et les éthers du cholestérol.

D'après Stepp, ce rapport qui est normalement de 30 % reste le même dans la néphrose lipoïdique. Il a pourtant noté dans un cas évoluant vers la guérison, que le cholestérol libre diminuait plus rapidement que les éthers du cholestérol.

Port note une augmentation de la force protectrice vis-à-vis des saponines, ce qui serait en faveur d'une élévation du cholestérol libre.

Bloch et Einstein, notent une augmentation marquée de la lipase du plasma et de l'urine dans certaines formes de mal de Bright, et surtout dans les néphroses.

Rapport entre le taux du cholestérol et le taux de l'urée sanguine.

Widal, Weill et Laudat ont noté, contrairement à Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, que l'augmentation du cholestérol du sang se rencontrait surtout dans les néphropathies ayant peu de tendance à l'azotémie.

Daniels et d'autres auteurs ont fait les mêmes constatations. Ce fait s'explique facilement, si l'on considère que l'élévation du cholestérol du sang est surtout le fait des néphroses lipoïdiques, où le taux de l'urée du sang est généralement normal. Il s'agit là, en effet, d'une maladie différente de la néphrite azotémique, dans laquelle on trouve par

contre de l'hypertension et de la rétinite albuminurique. Aucune comparaison n'est donc à faire entre ces divers cas. Si Henes attribue indûment à l'élévation du taux du cholestérol un bon pronostic dans les néphropathies, c'est qu'il confond ces deux maladies.

Par contre, un autre fait déjà noté par Widal, Weill et Laudat, et dont l'explication nous échappe, est que dans les cas où l'azotémie s'élève, au cours de l'évolution d'un mal de Bright avec lipémie, le taux des lipides du sang décroit. C'est ce que nous avons constaté dans notre observation 1.

Relation entre le taux des lipides du sang et les œdèmes.

Dans 2 cas où nous avons observé des taux vraiment énormes du cholestérol (11 gr. 25 et 15 gr. 10) dans le sérum, les œdèmes étaient également considérables. Néanmoins, dans notre observation 1, le taux du cholestérol n'a jamais dépassé 5 et 6 grammes et les œdèmes étaient presque aussi marqués.

Au cours de l'évolution, il n'y a pas de parallélisme entre les œdèmes et le taux des lipides du sang.

Dans le cas 2, le cholestérol est redevenu normal au moment où les œdèmes étaient encore marqués.

Comme nous le verrons plus loin, les œdèmes ne sont pas en rapport, dans la néphrose lipoïdique, avec l'augmentation de la lipémie, mais avec les modifications des protides du plasma.

CHAPITRE VI

PROTIDES DU PLASMA ET DU SÉRUM

On constate un syndrome particulier caractérisé par :

Une diminution des protides totaux ;

Une diminution parfois très marquée de la sérum-albumine ;

Une diminution, et le plus souvent une inversion du rapport des albumines aux globulines ;

Une augmentation du fibrinogène.

Déjà en 1845, Becquerel et Rodier avaient constaté une diminution de la quantité totale des protides dans certains cas de mal de Bright et dans les affectations cardiaques avec œdèmes. C'est Erben qui constata en 1902 l'existence d'une inversion du rapport des albumines aux globulines dans la néphrite chronique parenchymateuse.

Epstein a étudié avec beaucoup de soin les modifications des albumines et des globulines.

Kollert et Starlinger ont noté l'augmentation du fibrinogène.

Taux normal des protides du sérum.

Le taux des protides du sérum est assez variable. Les auteurs donnent tous des chiffres à peu près analogues, en ce qui concerne les protides totaux, mais ils sont en désaccord pour le rapport albumines-globulines.

Rusnyak, Barat et Kurthy donnent les chiffres suivants :

Albumines, 38 gr. 2 par litre.

Globulines, 32,95.

Fibrinogène, 1,80.

Rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ 1,15.

Epstein donne :

Protides totaux, 68.

Rapport Albumines-globulines, 1,66 à 2.

Böhme, donne comme chiffre de protides totaux, 63 à 88.

Salvesen dans un travail récent trouve des chiffres variant pour les protides de 63, 4 à 69, 6 et pour le rapport albumines-globulines, un rapport moyen de 1,72 chez l'homme et de 1,62 chez la femme.

Mais surtout il note que les chiffres varient chez le même individu suivant les moments.

Par conséquent, nous ne considérerons comme anormaux, que les chiffres de protides totaux, inférieurs à 60 grammes par litre et les rapports $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ inférieurs à 1,60.

Protides totaux.

L'abaissement considérable des protides totaux semble constant dans la néphrose lipoïdique.

Epstein trouve en moyenne des chiffres avoisinant 39 gr. par litre.

Govaerts a trouvé un chiffre de 35 gr. 2.

Nous avons trouvé comme chiffre le plus bas, 29,70. Les chiffres que nous avons constaté, au cours de l'évolution de divers cas, ne semblaient pas en rapport avec l'intensité du syndrome. C'est là le fait le plus constant et le plus frappant.

La sérum-albumine peut tomber à des chiffres extrêmement bas. On avait constaté (observation I) deux jours avant la mort le chiffre de 2 gr. 81.

La *globuline* pour Epstein, reste aux environs de la normale.

Kollert et Starlinger, au contraire, insistent sur l'augmentation de la globuline, qui pourrait atteindre le quadruple de la normale Ils ont basé là-dessus une partie de leur théorie.

En réalité, d'après nos constations, la globuline peut être aussi bien diminuée qu'augmentée. Quand la diminution de la sérum-albumine est très marquée, on constate plutôt une augmentation de la globuline.

Le chiffre le plus haut de globuline a été trouvé dans le même sérum que le chiffre le plus faible de sérine.

Le rapport des albumines et des globulines est des plus variables, suivant les malades. Linder, Lundsgaard et van Slyke ont trouvé un abaissement de ce rapport à 0,26 dans un cas.

Nous avons vu ce rapport descendre à 0,06 dans notre observation I.

Tous les auteurs qui ont fait le dosage des protides dans la néphrose-lipoïdique ont trouvé des chiffres analogues.

Néanmoins, si le rapport des albumines aux globulines est toujours diminué, il n'est pas toujours inversé comme nous l'avons vu dans une de nos observations (observ. II).

Le fibrinogène. Son augmentation a été notée à la suite de Kollert et Starlinger par de nombreux auteurs (Rusznyak, Barat et Kurthy ; Clausen) il pourrait atteindre un taux 9 fois supérieur à son taux normal, pour Kollert et Starlinger.

La sédimentation rapide des hématies, semble constante. (observée par Ebel, Kollert), elle est considérée comme en rapport avec l'augmentation du fibrinogene du plasma (Fahreus, Linzenmeier, Starlinger). Grossmann attribue aussi un rôle dans ce phénomène à la proportion élevée de globulines. Nous avons toujours trouvé une sédimentation rapide des hématies ; nous n'avons pas recherché le taux du fibrinogène.

Généralement la coagulation est cependant normale. Une fois seulement (dernière prise de sang du cas II) il y avait en même temps coagulation plasmatique.

CHAPITRE VII

MODIFICATION DE L'ÉQUILIBRE MINÉRAL ET DU MÉTABOLISME DE L'EAU HÉMATOLOGIE

Chez les sujets normaux le chlore et le sodium du plasma conservent un taux à peu près fixe. Cependant, quand on fait absorber à un sujet sain une quantité très forte de chlorure de sodium, le chlore du plasma peut augmenter légèrement s'élevant jusqu'à 0 gr. 30 au-dessus de sa valeur primitive (Siebeck).

Il existe pour Léon Blum et van Caulaert un équilibre entre le chlore du plasma et le chlore des globules d'une part. entre le sodium et le chlore du plasma d'autre part. Ces auteurs donnent les chiffres suivants comme normaux :

Chlore du plasma 3 gr. 60 par litre.

Chlore des globules 1 gr. 80.

Rapport $\frac{\text{chlore des globules}}{\text{chlore du plasma}}$ 0,50.

Sodium du sérum ou du plasma 3 gr.20 à 3 gr. 40.

$\frac{\text{Sodium}}{\text{ext. sec}}$ 4,10 à 4,25.

Le rapport du nombre de molécules de sodium par litre, au nombre de molécules de chlore $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$ serait de 1,2 à 1,3

Blum et Van Caulaert pensent que dans le mal de Bright on peut voir deux sortes de perturbations de cet équilibre minéral (qui peuvent d'ailleurs s'associer).

1° Une rétention chlorée sèche déjà décrite par Ambard,

que l'on observe dans les néphrites azotémiques sans œdème et dans laquelle le chlore globulaire est augmenté, le chlore du plasma restant normal.

Le taux du sodium reste normal.

Le rapport $\frac{\text{Cl globulaire}}{\text{Cl plasmatique}}$ s'élève

Le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$ s'abaisse

2° Une rétention chlorée hydratante, où c'est le chlore du plasma qui s'élève, en même temps que le sodium du plasma. On n'a donc un abaissement du rapport $\frac{\text{Cl globulaire}}{\text{Cl plasmatique}}$

Comme le sodium du plasma s'élève proportionnellement plus que le chlore, le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$ est augmenté, pouvant atteindre le double de sa valeur normale. De même le rapport $\frac{\text{Na}}{\text{Extrait sec}}$ s'élève parallèlement ; l'utilité de ces rapports serait de mettre en évidence, dans certains cas avec hydrémie, une augmentation de la quantité totale du sodium et du chlore du plasma. Dans ces cas en effet le taux du chlore et du sodium du plasma rapporté à un litre de sérum pourrait être normal.

Boyd, Courtney, et Mac Lachlan notent que dans la néphrite aiguë ou subaiguë avec œdème le taux du chlore du plasma est plus augmenté que celui du sodium. Ils considèrent néanmoins que les rétentions de chlore et de sodium, toujours parallèles, varient dans le même sens pendant l'évolution de l'œdème. Le chlore du plasma, pendant le développement de l'œdème et tant que celui-ci persiste, est très souvent augmenté. Quand l'œdème disparaît, le taux du chlore redevient normal. Il en serait donc de même du sodium.

Dans 3 cas de néphrite chronique parenchymateuse, ils trouvent 2 fois le chlore normal et 3 fois au-dessous de la normale.

Mayrs, Atchley, Loeb et Palmer font les mêmes constata-

tions, tant dans les néphrites aiguës que dans les néphrites chroniques.

Un coup d'œil sur les tableaux des dosages effectués chez nos malades, montre qu'il est impossible de tirer des conclusions de ce genre dans les cas de néphrose lipoïdique.

Si l'on s'en tient au simple examen des chiffres, sans s'occuper de la période de l'évolution à laquelle ont été faits les dosages, on trouve que le taux du chlore du plasma est très variable. Souvent il se maintient au voisinage du taux normal, même en période d'œdème. Le chlore des globules est souvent augmenté, tant en période d'œdème que dans les périodes intercalaires (Cas 5). On voit donc, chez des malades présentant des œdèmes, un type de rétention correspondant paradoxalement au type de rétention chlorée sèche de Blum.

Le dosage du Sodium donnant des chiffres voisins de la normale, le rapport $\frac{Na}{Cl}$ a toujours été normal ; néanmoins, nous avons fait trop peu de dosage de sodium pour en conclure d'une façon nette que les chiffres de sodium restent normaux dans tout le cours de l'évolution.

Le rapport $\frac{Na}{\text{extrait sec}}$ nous semble sans intérêt ici, étant donné que la diminution réelle du taux des protides, et l'augmentation des lipides en fausserait l'interprétation.

Nos dosages de chlore sont plus nombreux, et nous pensons que nous pouvons en tirer quelques conclusions, tout en faisant néanmoins des réserves et en espérant pouvoir les confirmer ultérieurement, en observant un plus grand nombre de cas.

Nous ne pensons pas que nos malades soient comparables à ceux sur lesquels Blum et Van Caulaert ont fait leurs observations.

Il est probable qu'ils ont vu des néphrites vraies, dont les œdèmes nous semblent reconnaître une pathogénie

différente de celle des œdèmes de la néphrose lipoïdique.

Dans ces cas de néphrite vraie le rein a une perméabilité diminuée pour les chlorures par élévation du seuil (Ambard) et le taux du chlore du plasma se trouve souvent augmenté.

Epreuve de chloruration.

Nous avons fait l'épreuve de déchloruration, suivie de chloruration, suivant la méthode de Widal et Lemierre chez 2 de nos malades (observations 1 et 2). Tous les deux se trouvaient, au moment de leur entrée à l'Hôpital, soumis à un régime relativement pauvre en chlorure de sodium. Nous les avons mis au régime sans sel le plus strict. Les aliments étaient tous les jours les mêmes, donnés en même quantité, pesés ; la quantité de liquide quotidiennement ingérée était tous les jours la même. Il se produisit une chute lente de poids sans augmentation très sensible de la diurèse, tandis que les œdèmes ne diminuaient qu'assez faiblement. A un moment donné, un équilibre fut atteint, pendant lequel, malgré la continuation du même régime, le poids restait absolument stationnaire. Un premier fait est donc à noter : la déchloruration n'amène dans la néphrose lipoïdique qu'une légère diminution des œdèmes.

Après nous être assurés que l'équilibre se maintenait pendant plusieurs jours, nous avons ajouté brusquement au régime habituel, chez notre premier malade, 12 grammes de chlorure de sodium pendant 4 jours de suite ; et chez le deuxième 10 grammes du même sel pendant 5 jours.

Le même régime fut continué encore une quinzaine de jours après la suppression du chlorure de sodium.

En se reportant aux courbes corespondantes (figures 1 et 2) on verra que l'élimination des chlorures par l'urine s'est à peine élevée et de façon très peu durable, et que le poids a augmenté très rapidement.

Par la suite, dans le cas 2, après quelques jours d'état stationnaire, la courbe de poids est descendue de façon très lente et très progressive sans augmentation de la diurèse. Dans le cas 1, l'augmentation de l'ascite nous obligea à recourir à la ponction évacuatrice au bout de quelques jours. Cette ponction dut être renouvelée, de sorte que la courbe de poids ne donne aucun renseignement sur la façon dont se serait effectuée la déchloruration.

Cependant, on voit qu'il s'agit ici d'une déchloruration en échelons prolongées telle que l'ont décrite Widal et Pasteur Vallery-Radot.

Nos malades se sont donc comportés exactement de la même façon, en apparence, que dans les cas classiques observés par Widal, Lemierre et Pasteur Vallery-Radot. Mais il nous semble qu'en réalité il y avait entre les cas de ces auteurs et les nôtres, une différence importante.

En effet, dans les néphrites chlorurémiques de Widal, au moment où s'est produite la surcharge en chlorures de l'organisme, le taux du chlore du plasma s'est élevé. Malgré l'hydrémie concomitante, reconnue par la réfractométrie, le taux du chlore s'élevait notablement (Widal, Ambard et Weill).

Ces faits ont été retrouvés également par Siebeck, qui note au cours de l'épreuve de chloruration, chez des malades atteints de néphrite, une élévation du chlore du plasma de 0 gr. 40 à 0 gr. 60 au-dessus de la valeur primitive.

Dans nos 2 cas de néphrose lipoïdique au contraire, c'est au cours de la déchloruration que le chlore s'est élevé dans le plasma, et aussitôt après que l'on eût administré au malade, de grandes quantités de chlorure de sodium, le chlore du plasma est redevenu normal.

Dans l'observation I, le taux du chlore du plasma était de 3 gr. 70 avant l'établissement du régime déchloruré strict. Après 20 jours, de régime sans sel, le chlore s'était élevé à 4 gr. 42 (27 août). Les 31 août, 1er, 2 et 3 septembre le malade absorba 12 grammes de chlorure de sodium. Le chlore du

plasma était descendu le 4 septembre, à 3 gr. 61. Le sodium subit une variation dans le même sens, mais plus faible.

Par la suite, les chiffres de chlore restèrent normaux : 3 gr. 59 le 21 septembre et 3 gr. 64 le 28 septembre.

Dans notre 2e observation, après 10 jours de régime déchloruré, le chlore du plasma était de 4 gr. 42. Les 11, 12, 13, 14 et 15 septembre, on donna 10 grammes de sel; le 18 septembre, 3 jours après le dernier jour de l'épreuve, le chlore du plasma était inférieur à la normale (3 gr. 17).

Un mois après, le chiffre de chlore était redevenu voisin du chiffre normal (3 gr. 48).

Le 21 janvier 1928, alors que l'excrétion urinaire des chlorures était supérieure à la quantité ingérée, et que les œdèmes décroissaient spontanément, on trouvait de nouveau un chiffre élevé de chlore dans le plasma (4 gr. 39).

On pourrait penser qu'il s'était produit une hydrémie, au moment de la rétention provoquée des chlorures, et que l'abaissement du Cl n'était qu'apparente. Mais dans ce cas on aurait observé une diminution parallèle des autres constituants du plasma. L'examen des tableaux correspondants montrera que le chiffre des albumines du sang s'est maintenu à peu près dans le premier cas, et a plutôt augmenté dans le 2e. Quant au sodium, nous ne l'avons dosé que dans le 1er cas, et comme nous l'avons dit sa chute a été bien moindre que celle du chlore.

Par conséquent, alors que dans les cas d'élévation du seuil des chlorures, le chlore du plasma s'élève brusquement au moment de l'épreuve de chloruration, l'inverse s'est produit dans nos deux cas.

Nous pouvons rapprocher de ces résultats les constatations faites par Kaufmann et Mason dans 3 cas de néphrose lipoïdique.

Pour faciliter la comparaison, nous donnons ici les chiffres calculés en chlore correspondants aux chiffres de chlorure de sodium publiés par ces auteurs.

Le taux du chlore du plasma variait entre 3,58 et 3,88,

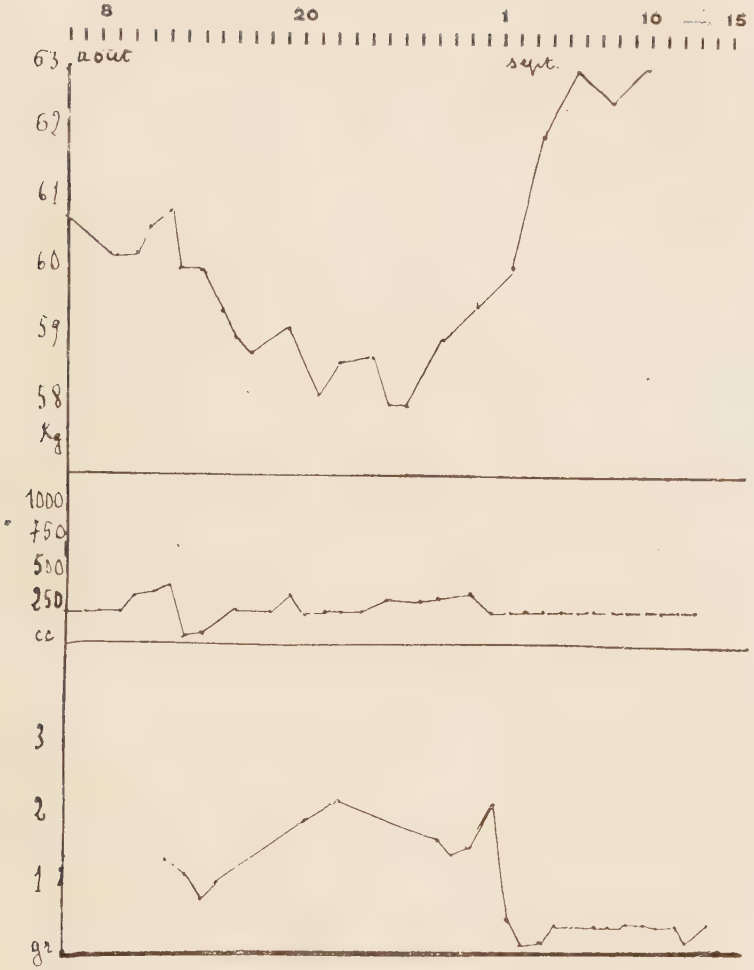

FIGURE 1 (Observation 1). — Courbes du poids (en kilogrammes), de la quantité quotidienne d'urine (en centimètres cubes) et du taux des chlorures dans l'urine (en grammes par litre) pendant l'épreuve de déchloruration et de chloruration. Le malade absorba 12 grammes de chlorure de sodium les 31 août, 1er, 2 et 3 septembre.

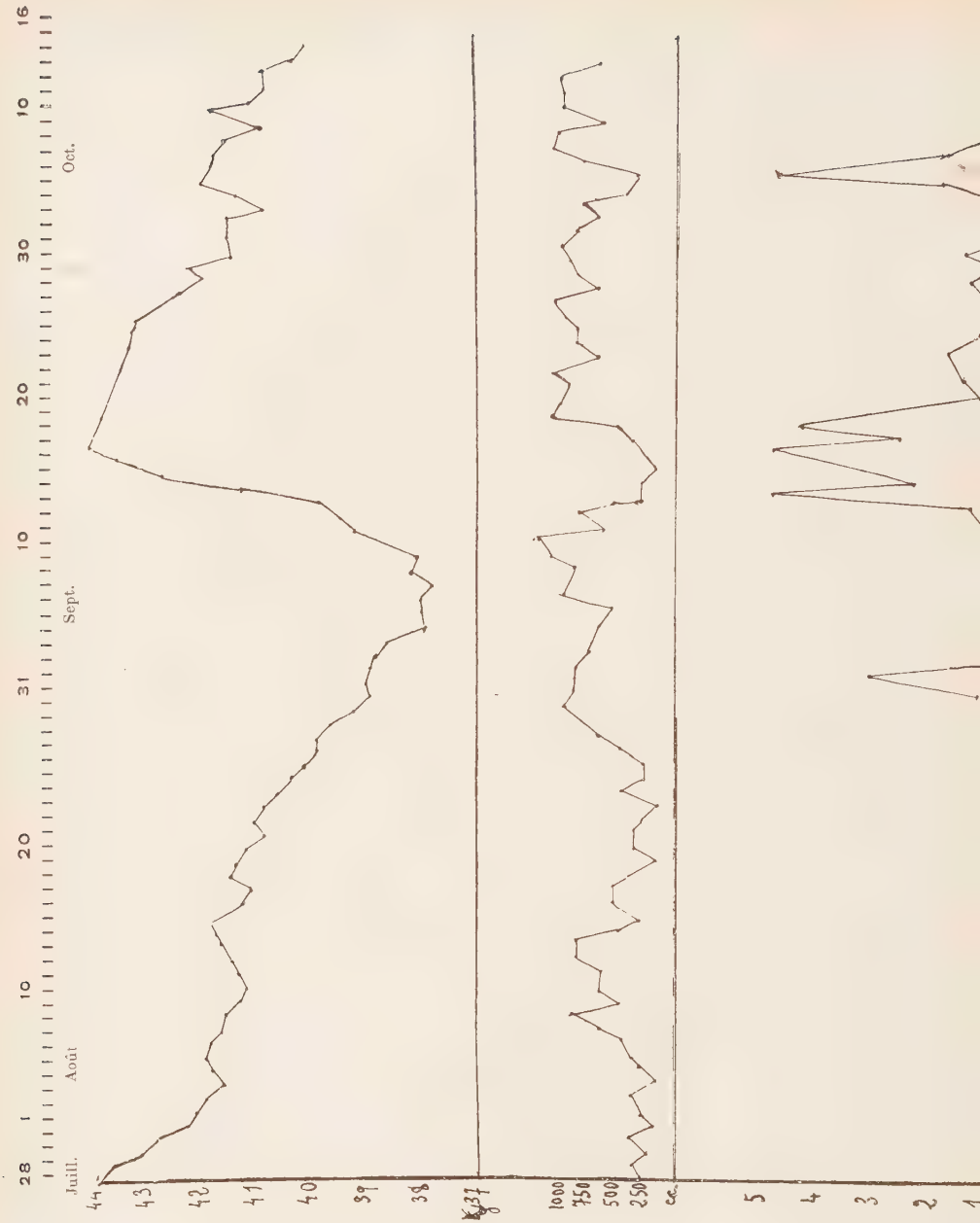

FIGURE 2 (Observation 2). — Courbes du poids (en kilogrammes), de la quantité quotidienne d'urine (en centimètres cubes) et du taux des chlorures dans l'urine (en grammes par litre) pendant l'épreuve de déchloruration et de chloruration, et pendant la période d'élimination des chlorures. Le malade absorba 10 grammes de chlorure de sodium les 11, 12, 13, 14 et 15 septembre.

dans leur première observation, entre 4,26 et 3,54 dans leur 2e observation, et ils notent que ces chiffres oscillaient suivant les degrés de l'œdème.

Le compte rendu détaillé de ce qui s'est passé dans le 3e cas, va nous montrer de quelle façon se produisaient ces oscillations.

L'œdème, qui était très marqué, disparut en quelques jours sans raison apparente. La diurèse s'éleva à 2 litres 700 par jour, avec une élimination quotidienne de 13 à 16 gr. de chlorure de sodium par l'urine. Notons que le malade n'absorbait que de 1 à 2 grammes de sel dans ses aliments.

Pendant cette période d'élimination d'eau et de chlore, on trouvait 4 gr. 33 de chlore dans le plasma. Quand la diurèse fut complète, le taux de chlore du plasma s'abaissa à 3 gr 50. Le malade restait toujours à un régime très pauvre en sel. Pendant 3 mois environ, l'œdème ne reparut pas. Puis il s'établit de nouveau et le chlore du plasma se maintint néanmoins à 3 gr. 54, alors que le taux des chlorures de l'urine était de nouveau inférieur à 1 gramme par litre.

Fanconi trouva de même, au moment où se constitue l'œdème de son malade, un abaissement du chlore du plasma (2,88 à 2,73 de chlore par litre).

Nous pouvons comparer cette rétention des chlorures de la néphrose lipoïdique à celle de la pneumonie. Ici, il n'y a de discussion sur l'origine extra-rénale de l'œdème. Ici aussi, il y a une diminution du chlore du plasma (Rappleye).

Pour expliquer ces faits, il faut invoquer également dans la néphrose lipoïdique, une origine extra-rénale de l'œdème. Au moment de l'élimination des chlorures, le chlore retenu dans les tissus passe dans le plasma et s'élimine par l'urine : le taux du chlore de plasma s'élève. Au contraire au moment où le chlorure de sodium est retenu dans l'organisme et où les œdèmes, se constituent, l'eau et le chlore sont appelés vers les tissus et le chlore du plasma redescend au chiffre normal, parfois même au-dessous.

Hydrémie.

La dilution du sang doit *à priori* se produire au moment où le taux du chlore s'élève dans le plasma, car ses causes sont les mêmes. On doit donc penser que si dans les néphrites il se produit en même temps une augmentation de la chlorémie et de l'hydrémie, au moment où l'œdème se constitue : dans les néphroses inversement, c'est, avec la diminution du taux du chlore, une concentration du sang qui doit se produire, au moment où l'eau et le sel sont à la fois appelés vers les tissus. Mais, en ce qui concerne l'hydrémie, la vérification est beaucoup plus difficile. Dans la néphrose lipoïdique, il y a une diminution permanente du taux des albumines, atteignant souvent la moitié du chiffre normal ; il ne peut s'agir là d'hydrémie, car il faudrait une dilution sanguine invraisemblable pour diminuer le taux des albumines de moitié.

De plus, le taux des albumines oscille spontanément dans d'assez larges proportions, tant chez les malades normaux (Salvesen) que dans les néphroses lipoïdiques (voir les tableaux des dosages).

Les numérations en série des globules, constitueraient un meilleur mode d'appréciation de la dilution ou de la concentration du sang que les dosages de protides.

La diminution parfois très marquée du nombre des hématies dans les néphroses ne peut pourtant pas non plus s'expliquer par la dilution du sang. En effet, cette anémie n'est pas constante. Dans les cas de Kaufmann et Mason, elle manquait ; il s'agit donc d'une réelle anémie. De plus, le nombre des globules blancs, loin d'être diminué, s'est trouvé augmenté dans tous nos cas. Aussi, les appréciations de Ruysnyak, de Brown et Rowntree qui concluent que dans les cas de néphrose, le volume du sang peut être soit normal, soit augmenté, sont sujettes à caution.

De même pour l'opinion de Fahr, qui considère la dilution du sang comme particulière aux néphrites avec œdème, alors que dans les néphroses, le volume du sang serait normal.

Autres éléments minéraux

Ils ont été jusqu'ici peu étudiés.

Le potassium. — Olmer, Payan, et Berthier, notent une élévation du taux du potassium dans les néphropathies avec œdèmes ; Nelken et Steinitz ne retrouvent pas les mêmes résultats. Nous avons fait quelques rares dosages de potassium dans le sérum. Les chiffres que nous avons trouvés sont assez élevés, de même que dans un examen de liquide d'ascite ; néanmoins, on ne peut en tirer encore de conclusion, d'autant plus que le dosage de potassium se heurte à de grandes difficultés techniques, et que les chiffres donnés comme normaux par les différents auteurs varient dans d'énormes proportions. (Voir la Bibliographie de cette question dans Nelken et Steinitz.)

Le calcium pour Nelken et Steinitz serait surtout diminué dans le sérum dans les cas de néphrite azotémique.

Ils citent aussi 2 cas de néphrose avec des chiffres légèrement diminués : 8 gr. 70 et 9 gr. au lieu de 10 grammes.

Cette question mérite donc d'être entièrement reprise.

Autres renseignements donnés par l'examen du sang.

Anémie. — On constate souvent une anémie d'intensité moyenne, mais elle n'a rien de caractéristique ; on la retrouve dans toutes les formes du mal de Bright ayant une évolution chronique. Elle est d'ailleurs très inconstante et dans les cas de Kaufmann et Mason, dans ceux de Murphy et Warfield le nombre des hématies dépassait 5 millions. Nous avons constaté chez nos malades une anémie moyenne,

mais il faut remarquer qu'ils étaient soumis depuis longtemps à des régimes de restriction.

Globules blancs. — Il y a souvent une légère leucocytose. avec tendance à la polynucléose. Govaerts, Ebel trouvent souvent de l'éosinophilie ; nous n'en avons jamais constaté et elle manque dans la plupart des observations de la littérature. On ne doit donc pas la comprendre dans les signes de la néphrose lipoïdique.

La sédimentation rapide des hématies semble constante ; une seule fois nous avons trouvé en plus une coagulation plasmatique. Le temps de saignement, le temps de coagulation sont normaux ; la *tension superficielle* (Clausen, Leiter) mesurée par stalagnométrie serait abaissée.

La tension osmotique dite des protéïnes mesurée par Govaerts au moyen d'un osmomètre à membrane de cellophane est toujours abaissée de façon considérable. Dans les quelques mesures que nous avons faites avec cette méthode, nous avons trouvé des résultats analogues à ceux de Govaerts ; mais comme nous verrons plus loin, ces résultats demandent à être interprétés en tenant compte de l'équilibre minéral entre le plasma et les liquides interstitiels.

CHAPITRE VIII

ÉVOLUTION. PRONOSTIC. DIAGNOSTIC.

Évolution.

L'évolution est essentiellement irrégulière; le plus souvent il y a *des périodes de rémission*, survenant sans cause connue ; il est rare que l'évolution se fasse d'une façon continue vers la guérison ou vers la mort, sans qu'il y ait à un moment quelconque disparition temporaire des œdèmes; c'est pourtant ce qui s'est produit dans notre observation I. Ces périodes de rémission peuvent survenir brusquement et faire croire à la guérison, par exemple dans notre observation 5, où s'est produite une crise urinaire après une période d'anurie presque complète. Dans ces cas il y a une élimination considérable de chlorures (12 à 15 g. par litre dans un cas de Murphy et Warfield, alors que le malade restait au régime déchloruré). L'amélioration ne se produit pas toujours de façon aussi brusque, elle peut être progressive (observ. 2). Pendant la période de rémission il persiste souvent une albuminurie moyenne et une tendance aux œdèmes. Pourtant, dans notre observation 5, pendant 8 jours l'albuminurie était réduite à quelques centigrammes et il n'y avait plus d'œdèmes. Parfois ces périodes sans œdème durent longtemps (3 mois dans le cas de Murphy et Warfield) mais cependant la malade garde le plus souvent une tendance à faire des œdèmes (bouffissure de la face, œdème malléolaire intermittents). Parfois on peut lui donner une dose moyenne de chlorure de sodium sans provoquer d'œdème. L'épreuve de l'élimination de l'eau de Volhard ne montrerait pas non plus de

tendance à l'hydratation. Les modifications humorales (lipides et protides du sérum) restent les mêmes en général.

Il faut donc insister sur l'aptitude à faire des œdèmes que continuent à avoir ces malades, même quand les œdèmes ont momentanément disparu. La connaissance de ces faits nous aidera à comprendre le rôle des modifications des protides du sang dans ces cas.

La guérison a été signalée d'une façon incontestable, dans quelques cas, sans qu'on ait fait de traitement thyroïdien. Néanmoins il faut toujours être prudent dans l'affirmation d'une guérison étant donné la possibilité de longues rémissions. On peut néanmoins l'affirmer quand on constate pendant quelque temps, non seulement la disparition de l'albumine dans l'urine mais encore le retour à un état normal des lipides et des protides du plasma.

Steinitz a observé chez un garçon de 11 ans une guérison qui s'est maintenue pendant 8 ans avec disparition complète de l'albuminurie.

Karger et Ullmann ont constaté une guérison qui s'est maintenue pendant 7 ans. Il persistait néanmoins une albuminurie de 50 cg. par litre.

Fanconi a observé une guérison complète qui s'est maintenue au bout de 5 mois chez un enfant.

Munk a observé un cas guéri depuis 2 ans.

Si la guérison spontanée ne semble en somme pas très fréquente, le traitement thyroïdien aurait amené souvent des améliorations ; nous discuterons ces faits ultérieurement.

Évolution vers l'atrophie rénale néphrotique. — Volhard et Fahr ont trouvé dans les cas anciens une évolution destructive partielle du parenchyme avec sclérose assez accentuée et tendance à l'atrophie du rein.

Munk a décrit de son côté un rein atrophique secondaire où l'on trouve à côté de la sclérose, des infiltrations lipoïdiques sans lésions inflammatoires. Dans ces derniers cas il s'agissait de découvertes d'autopsies et il n'est pas prouvé qu'il s'agisse là des suites lointaines d'une néphrose lipoï-

dique ; d'ailleurs les antécédents des malades étaient mal connus. Néanmoins l'évolution de la néphrose lipoïdique vraie vers l'atrophie rénale est incontestable. Peut-on lui faire correspondre une évolution clinique ? C'est là un des points les plus discutés de la question.

Nous avons vu que dans certains cas, suivis pendant plusieurs années, on ne voyait jamais apparaître d'hypertension d'azotémie, de rétinite. Dans certaines observations on trouve notée une légère augmentation de l'urée sanguine, l'ascension modérée de la tension artérielle. Murphy et Warfield dans leur cas 3 notent des symptômes beaucoup plus accentués : tension artérielle élevée, rétinite albuminurique, augmentation de l'urée du sang. Mais l'examen anatomique n'est pas suffisamment détaillé pour qu'on puisse affirmer qu'il s'agit là d'une néphrose lipoïdique. Néanmoins Volhard admet la possibilité de voir survenir tardivement les symptômes de l'insuffisance rénale en relation avec l'évolution vers l'atrophie du rein. Il décrit ainsi trois stades à la néphrose lipoïdique pure.

1° Stade d'œdème ; le malade peut guérir complètement ou mourir d'infection intercurrente ou arriver au 2e stade ;

2° Dans le 2e stade, l'œdème, après une série de poussées devient peu accentué puis disparaît, l'albuminurie diminue, l'ascite finit par se tarir ; la guérison est encore possible avant le passage au stade suivant ;

3° Stade de rein atrophique néphrotique où apparaissent des signes d'insuffisance rénale : polyurie avec faible densité des urines ; ascension de la tension artérielle et de l'urée sanguine. Mais Volhard n'apporte pas de preuves cliniques à l'appui de cette conception. Il la considère d'ailleurs comme une hypothèse qui demande à être vérifiée.

Une telle vérification manque encore à l'heure actuelle faute de cas suivis de façon assez attentivement pendant un temps suffisant. Ce n'est que par une série d'observations cliniques comparées à des examens anatomiques détaillé- que cette question pourra être résolue. Nous pensons cepen-

dant apporter déjà une contribution dans ce sens avec notre cas n° 1. Comme nous le verrons plus loin dans notre description des lésions, il s'agissait bien de néphrose lipoïdique pure dont l'intensité des lésions avait fini par être la cause d'azotémie.

Complications.

Les complications infectieuses sont extrêmement fréquentes. Ces malades ont une sensibilité particulière aux infections, qui prennent chez eux une allure généralement grave et souvent mortelle.

Les complications pulmonaires : pneumonie, broncho-pneumonie (observation 4), pleurésie purulente à pneumocoques (Stolz) sont fréquentes, mais la péritonite à pneumocoques est particulièrement à redouter. Dans de nombreux cas (cas de Stolz, de Bock et Mayer, de Bohnenkamp, de Govaerts et Cordier) elle a amené la mort. Vandorfy signale pourtant un cas suivi de guérison. Dans notre observation 1 la mort fut également consécutive à une péritonite.

La tuberculose est assez fréquente ; il s'agit ici aussi d'infection secondaire. Dans notre cas, il y avait une adénite cervicale suppurée à bacilles de Koch. La granulie a été aussi signalée.

Enfin les infections du pharynx, des amygdales, des dents dont nous avons déjà parlé au point de vue de l'étiologie si elles n'ont pas un rôle certain comme cause de la maladie, ont certainement pour effet de la prolonger. Dans un cas, à chaque nouvelle poussée d'angine nous avons pu noter une augmentation des œdèmes et de l'albuminurie. Il ne faudrait donc pas négliger de rechercher ces foyers d'infection chronique et de les traiter.

La néphrose lipoïdique peut-elle *se compliquer de glomérulo-néphrite* ? Nous verrons que dans le cas n° 4 l'examen a montré des lésions glomérulaires récentes, certainement contemporaines de la broncho-pneumonie terminale. Par

analogie on peut conclure qu'il est probable que, dans certains des cas au moins de néphrose lipoïdique qui évoluent tardivement vers l'hypertension et l'urémie, il peut s'agir d'une glomérulo-néphrite secondaire greffée sur le rein atteint de dégénérescence tubulaire.

La dégénérescence amyloïde pour Munk pourrait compliquer la néphrose lipoïdique, mais Fahr a combattu cette opinion et ses arguments semblent convaincants; dans la dégénérescence amyloïde cet auteur a montré que l'infiltration lipoïdique des tubes du rein était toujours secondaire et peu marquée et que jamais dans une néphrose lipoïdique vraie on ne voyait survenir de dégénérescence amyloïde. Il semble donc que les deux maladies doivent rester parfaitement distinctes.

Formes cliniques.

On ne connaît encore actuellement bien que la grande forme de néphrose lipoïdique que nous venons de décrire, à symptomalogie très accusée. L'attention en effet n'a pas été assez attirée sur cette maladie pour qu'on ait pu dépister des formes frustes. Un cas relaté par Stolz où la néphrose lipoïdique n'avait donné lieu qu'à des œdèmes légers et n'avait été découverte qu'à l'autopsie nous fait penser que l'existence de ces formes est probable.

Nous avons examiné un cas de néphrite scarlatineuse survenue chez un enfant qui avait présenté l'année précédente des poussées d'œdème léger avec albuminurie. Nous avons trouvé, outre les lésions glomérulaires récentes dues à la scarlatine, une infiltration des tubes contournés par des lipoïdes. Cette infiltration était très certainement antérieure à la scarlatine, car elle s'accompagnait déjà d'un degré assez avancé de sclérose. Nous reviendrons sur cette observation à propos des néphrites avec œdème et déséquilibre lipido-protidique.

Diagnostic.

Le diagnostic positif est souvent facile. Quand on constate une anasarque avec albuminurie massive, il faut immédiatement faire l'examen des urines et du sang pour rechercher les signes de la néphrose lipoïdique. La présence de corps biréfringents dans les urines ne doit être prise en considération que si elle est très abondante et si l'on constate des amas importants de gouttelettes de lipoïdes. L'examen du sérum complètera le diagnostic. Ce qui est caractéristique, c'est l'association de tous les signes, en particulier : lipémie, modification des protides, œdème, albuminurie. Par contre chacun de ces signes isolés peut se trouver dans d'autres maladies.

De plus, *les signes négatifs* ont une grosse valeur :

Absence d'hypertension ;

de rétinite ;

d'hématurie ;

d'élévation du taux de l'urée sanguine ;

élimination normale de la sulfonephénolphtaline, constante d'Ambard au voisinage de la normale.

Si dès la période initiale de la maladie on constate quelques-uns de ces signes, on peut éliminer le diagnostic de néphrose lipoïdique. Par contre, à une période tardive, l'évolution vers l'atrophie rénale néphrotique peut amener l'apparition d'azotémie et peut-être d'élévation de la tension artérielle. Cependant, l'hématurie semble être l'apanage des glomérulo-néphrites.

Diagnostic différentiel : *L'œdème* est facile à distinguer d'un œdème cardiaque ou hépatique. La *lipémie* ne sera pas confondue avec les lipémies des ictères, du diabète et de la maladie de Basedow. Néanmoins il peut se présenter certaines difficultés ; en particulier l'association de la néphrose lipoïdique et du diabète a été signalée par M. Marcel Labbé.

Les modifications des protides se rencontrent associées aux œdèmes dans un grand nombre de maladies qui n'ont

aucun rapport avec la néphrose lipoïdique (pneumonie, eczéma, amylose).

Le diagnostic avec la néphrite ne se fera pas sur la présence ou l'absence de tels symptômes mais sur l'ensemble de l'évolution, comme nous l'avons vu plus haut. Généralement on hésite entre une néphrose lipoïdique et une néphrite chronique accompagnée de quelques modifications des lipides et des protides du sang ; mais l'évolution est toute différente. Parfois cependant c'est avec la néphrite aiguë que le diagnostic se pose au début, quand l'évolution est très rapide, comme nous l'avons vu dans l'observation 4.

Enfin on peut rencontrer des œdèmes avec déséquilibre lipido-protidique associés aux néphrites, à la dégénérescence amyloïde ou encore survenant sans atteinte rénale à la suite d'insuffisance des substances protidiques de la ration alimentaire. Ces cas seront discutés plus loin.

Pronostic.

Pour Epstein, la néphrose lipoïdique est une maladie bénigne, que l'on guérit toujours par le traitement thyroïdien. Nous sommes étonnés d'une telle appréciation. Chez l'enfant, la glomérulo-néphrite aiguë ou subaiguë nous semble beaucoup plus facilement curable, en général, que la néphrose lipoïdique.

Chez l'adulte, l'évolution peut être fort grave, aussi grave que celle d'une néphrite, comme le montre notre observation.

Sur nos 5 cas, 2 ont entraîné la mort ; 2 semblent s'améliorer, mais avec une extrême lenteur ; un enfin semble s'aggraver.

La mort peut être due à l'atrophie rénale avec azotémie, ou à une infection intercurrente.

Les éléments qui doivent faire surtout réserver le pronostic sont l'intensité même du syndrôme (œdèmes énormes, hypercholesterolémie excessive) et l'évolution vers l'azotémie.

CHAPITRE IX

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Observations anatomo-pathologiques.

Trois de nos cas (observ. I ; observ. III ; observ. IX) se sont terminés par la mort. Nous donnons ici la description des lésions des cas 1 et 3. Celle du cas 10 sera donnée avec l'observation clinique, dans la 2e partie de ce travail. Mais nous discuterons ici ensemble les 3 cas, dont le rapprochement nous semble très utile pour justifier notre conception de la néphrose lipoïdique.

OBSERVATION I

Lésions macroscopiques.

Autopsie 30 heures après la mort.

Ascite volumineuse, à liquide trouble, infectée.

Péritoine épaissi, recouvert de nombreux paquets fibrineux, verdâtres. Pas de fausses membranes organisées. La péritonite était certainement récente.

Reins, plus petits que normalement. Le droit pèse 120 gr., le gauche 130 gr.

Décapsulation facile.

Surface lisse, semée de taches d'un blanc jaunâtre.

A la coupe, la corticale blanc grisâtre tranche sur la médullaire brunâtre. Le dessin de la structure de la corticale a disparu. On y voit des taches plus sombres, d'un blanc jaunâtre. L'épaisseur de la corticale est diminuée.

Foie petit. Pèse 1.100 gr. Il est un peu plus ferme que d'habitude. A la coupe, il est pâle, ayant l'aspect d'un foie atteint d'hépatite dégénérative légère.

Rien d'anormal au niveau des autres organes (poumons, cœur, vaisseaux, corps thyroïde).

Rate petite, pèse 100 gr.

Examen histologique.

Reins. — En examinant les coupes au faible grossissement on se rend compte que la disposition générale du parenchyme rénal est conservée ; ce qui frappe c'est un certain degré de sclérose interstitielle, l'inégalité du volume des tubes et la présence de nombreux cylindres qui en encombrent la lumière. En regardant de plus près on constate que l'organe est le siège d'altérations très complexes qui frappent toutes les parties : glomérules, tubes et tissu interstitiel.

Les corpuscules de Malpighi. — La structure générale des corpuscules est partout conservée. L'espace capsulaire est en général élargi, on n'y trouve cependant aucun exsudat. L'épithélium est aplati, à noyaux sombres, hypertrophiques, parfois légèrement proliféré avec stratification de quelques cellules. Les glomérules, plutôt petits, à anses partiellement collabées, donnent l'impression de glomérules anémiques. Dans un grand nombre d'entre eux on ne constate aucune modification, les cellules endothéliales sont normales, tout au plus un peu tuméfiées par endroits. Un certain pourcentage des glomérules, 25 % environ, présente des lésions très évidentes d'un aspect tout à fait particulier. On y trouve des foyers assez circonscrits comprenant une ou plusieurs anses au niveau desquelles le tissu glomérulaire est transformé en une masse homogène très éosinophile dans laquelle on reconnaît parfois encore des débris nucléaires. Ces foyers nécrotiques siègent tantôt à la périphérie du glomérule, tantôt en plein centre, parfois ils occupent l'artère afférente juste à son entrée dans le glomérule. Le tissu nécrotique a une tendance marquée à la calcification, la plupart des foyers sont abondamment chargés de sels calcaires, se colorent fortement à l'hématoxyline et deviennent de ce fait très apparents. Ce qui frappe c'est l'absence totale de tout phénomène réaction-

nel ; on note à peine une légère prolifération des cellules endothéliales au contact des foyers.

L'examen des coupes à congélation, traitées au Scharlach, montre que ces foyers sont constitués par un tissu abondamment chargé de graisse et de lipoïdes. Grâce à cette méthode il est facile de suivre la genèse de ces foyers. En de multiples endroits on rencontre des groupes de cellules endothéliales chargées de graisses et d'éthers du cholestérol. Au bout d'un certain temps ces cellules se nécrosent et laissent à leur place une bouillie graisseuse qui s'imprègne secondairement de sels calcaires.

Tubes. — L'aspect des tubes est extrêmement polymorphe, si bien qu'il est très difficile de reconnaître les différents segments.

C'est dans les tubes contournés que les lésions sont le plus marquées. L'épithélium de ces tubes présente des aspects très variables qui correspondent sans doute à des stades différents du processus dégénératif. Çà et là on rencontre quelques cellules qui ont encore vaguement conservé leur caractère normal ; beaucoup de tubes sont tapissés par des cellules très volumineuses à protoplasme spumeux et à noyaux irréguliers et hyperchromatiques. Beaucoup de cellules ainsi constituées sont en voie de désintégration manifeste. Elles disparaissent et elles sont remplacées par des cellules d'aspect jeune, indifférenciées, aplaties, à noyau volumineux et à cytoplasme basophile. Les tubes, dont l'épithélium devient de plus en plus atypique, ont tendance à se collaber et à s'entourer d'une membrane basale de plus en plus épaisse.

La partie droite du tube contourné semble particulièrement lésée ; ce segment est en général dilaté, rempli de masses nécrotiques hyalines, les cellules sont aplaties et montrent souvent des signes évidents de nécrose.

L'épithélium des anses ne présente pas de lésion digne d'intérêt, les pièces intermédiaires sont en général dilatées, encombrées de cylindres hyalins, leur revêtement épithélial ne présente pas de modifications notables.

A l'examen des coupes à congélation colorées au Scharlach on est frappé par l'abondance des corps gras qui se trouvent dans les différentes parties de l'appareil tubulaire ; les corps gras

sont particulièrement abondants dans les tubes contournés, où la structure des cellules est par place littéralement masquée par la masse de graisses qui les infiltrent; on trouve des graisses en quantité moins considérable dans les autres segments, dans la partie ascendante de l'anse de Henle et parfois dans les pièces intermédiaires. A la lumière polarisée, ces graisses se montrent en grande partie bi-réfringentes.

Foie. — Le parenchyme hépatique présente des lésions évidentes qui sont caractérisées par une atrophie d'un grand nombre de cellules et par une réaction hyperplasique des autres cellules. Il se produit ainsi un remaniement structural tel qu'on l'observe habituellement dans les stades initiaux de la cirrhose. On note une stéatose des cellules hépatiques assez étendue, mais sans systématisation.

Corps thyroïde. — Le dessin lobulaire est manifestement exagéré, beaucoup de lobules sont nettement atrophiques, constitués par des vésicules très petites séparées les unes des autres par un tissu conjonctif scléreux. Dans le reste du corps thyroïde les vésicules sont de taille assez inégale, l'épithélium est tou-ours aplati, la colloïde est particulièrement dense et craquelée

Surrénales. — Développement exagéré de la couche des spongiocytes sans autre lésion de la corticale. Médullaire normale.

OBSERVATION III

Lésions macroscopiques.

Autopsie 24 heures après la mort.

Ascite chyliforme. Léger hydrothorax double.

Reins très augmentés de volume. Poids : 90 et 100 gr.

Décapsulation facile.

Surface uniformément jaunâtre.

A la coupe, la corticale, très élargie, contraste nettement avec la médullaire. Celle-ci est rouge brunâtre.

La corticale est uniformément jaunâtre, sans qu'on y puisse distinguer la moindre trace d'une structure quelconque.

Foie. Rien d'anormal.

Rate. — Augmentée de volume, un peu dure.

Poumons. — Foyers de broncho-pneumonie disséminés.

Cœur. — Sur la grande valve de la mitrale, petite tache jaune, saillante, de la taille d'un grain de mil (athérome) ; caillot blanc, adhérent dans l'oreillette droite.

Aorte, grosses artères. — Pas de lésions.

Encéphale : pas de lésions apparentes.

Examen histologique.

Reins. — La structure générale du parenchyme est conservée. Au faible grossissement on ne rencontre que quelques coins scléreux sous-capsulaires ; on est surtout frappé par la dilatation considérable des tubes dans la corticale et par la présence de nombreux cylindres hyalins et granuleux.

Au fort grossissement, on reconnaît que là encore nous sommes en présence de lésions fort complexes qui intéressent les différentes parties du parenchyme rénal.

Corpuscules de Malpighi. — Les corpuscules ne présentent aucune lésion évidente au premier coup d'œil. L'espace capsulaire est bien visible et ne renferme aucun contenu anormal. Les cellules capsulaires ont par places un peu proliféré ; on trouve passablement de cellules hautes à cytoplasme acidophile qui présentent une structure semblable à celle des cellules des tubes contournés. Les anses glomérulaires sont remplies de sang ; ce qui frappe c'est une multiplication évidente des noyaux endothéliaux; il n'y a cependant ni polynucléose ni nécrose. En somme c'est l'image de la glomérulite atténuée tout à fait au début.

Les tubes. — Les lésions les plus marquées sont celles des tubes. Déjà au faible grossissement on est frappé par la dilatation considérable que présentent la plupart des tubes contournés. Ces tubes sont tapissés par des cellules qui le plus souvent sont vacuolaires, tuméfiées ; leur noyau montre fréquemment des signes de pycnose. Ces cellules ont une tendance remarquable à desquamer et la plupart des tubes sont littéralement bourrés de cellules desquamées et de détritus cellulaires Dans d'autres régions, les cellules en voie de dégénérescence restent sur place, on voit alors les tubes tapissés par des masses vacuolaires acidophiles, entièrement dépourvues de noyaux. Ces

lésions intéressent les tubes contournés dans toute leur étendue, elles sont encore très marquées dans la partie descendante droite du tube. Les anses de Henle ne présentent pas de modification évidente, la branche ascendante des anses aussi bien que les pièces intermédiaires se montrent souvent encombrées de cylindres hyalins. L'épithélium des pièces intermédiaires ne montre aucune lésion évidente.

Le tissu interstitiel ne présente que peu de modifications; dans la corticale, notamment dans la couche sous-capsulaire, le tissus interstitiel est par places un peu élargi, et infiltré de cellules spumeuses tout à fait comparables aux cellules xanthomateuses.

A l'examen des coupes à congélation, colorées au Scharlach, on est frappé par l'abondance des corps gras qui infiltrent avec une certaine électivité les éléments des tubes contournés. Ces cellules sont fortement imprégnées de graisses qui se présentent souvent en grosses gouttelettes et qui infiltrent d'une façon abondante, non seulement les cellules restées sur place, mais également les cellules desquamées.

Des cellules spumeuses situées dans le stroma se montrent également imprégnées de corps gras. Dans la médullaire on ne retrouve des graisses que dans certaines cellules du stroma. A la lumière polarisée ces graisses sont en grande partie bi-réfringérntes.

Foie. — Congestion intense, stéatose très prononcée, mais sans aucune systématisation des cellules hépatiques.

Rate. — Corpuscules de Malpighi bien développés, la pulpe rouge est congestionnée avec prolifération des cellules réticulaires et métaplasie myéloïde.

Surrénales. — Couche glomérulaire bien développée, couche fasciculée très large mais absence presque complète de spongiocytes. La médullaire est bien développée.

Thymus. — Atrophie corticale nettement accusée.

Ganglions et moelle osseuse, sans lésion particulière.

Corps thyroïde. — Vésicules irrégulières, l'épithélium est très aplati, le colloïde dense.

Description générale des lésions du rein d'après la littérature.

Anatomie pathologique macroscopique.

On peut rencontrer trois types de rein néphrotique : le gros rein blanc, le petit rein blanc et le rein atrophique néphrotique.

Le gros rein blanc est la forme la plus habituelle, c'est celle des lésions n'ayant pas encore subi une longue évolution ; néanmoins tous les reins blancs (gros ou petits) ne sont pas des reins de néphrose lipoïdique ; il peut s'agir aussi de néphrites glomérulaires avec infiltration des tubes surajoutée ou encore de reins amyloïdes. Comme, d'un autre côté tous les reins de néphrose lipoïdique ne sont pas des reins blancs,ou comprendra pourquoi la néphrite parenchymateuse des anciens auteurs, dont l'aspect macroscopique est celui du rein blanc ne peut servir de base à un type anatomo-clinique.

Le rein néphrotique peut être plus ou moins augmenté de volume ; son poids est en moyenne de 200 grammes ; le poids le plus élevé noté par Fahr est de 260 grammes ; dans le cas de Kaufman et Mason le rein gauche pesait 300 grammes et le rein droit 370 gr. Il n'y a pas d'ailleurs de lésions de l'atmosphère périrénale. *La capsule* est facilement décollable, non épaissie.

La surface est lisse après l'ablation de la capsule. Sa couleur toujours pâle varie du jaune sale au gris pâle ; parfois on trouve de petits foyers jaune grisâtre tranchant sur la couleur jaunâtre de l'ensemble. La consistance est relativement molle, quelque peu pâteuse et friable. La graisse qui entoure le bassinet est généralement normale, rarement elle est diminuée.

Dans le cas de Murphy et Warfield, la surface très pâle était parsemée de points blancs crémeux et rosés.

A la coupe, les pyramides de la substance médullaire tranchent nettement sur le cortex. La substance corticale est élargie, a la même couleur que la surface, c'est-à-dire qu'elle est très pâle, pas franchement blanche et variant suivant les cas du gris crêmeux au jaune sale. Le dessin normal de la structure corticale a complètement disparu. Parfois sur la couleur générale pâle tranchent des stries jaunâtres plus foncées.

La corticale dans sa partie interne présente parfois toute une zone de couleur jaune claire à la limite de la médullaire.

La médullaire tranche nettement par sa couleur allant du gris brunâtre au brun ; cela tient à ce que les vaisseaux de la médullaire sont fortement remplis de sang à l'inverse du cortex qui est anémié.

Le petit rein blanc se rencontre dans les cas plus anciens ; il a le même aspect général, mais le poids peut être soit normal soit inférieur à la normale ; à la coupe la corticale est rétrécie tandis que la médullaire présente à peu près une largeur normale. Déjà on peut voir parfois dans ce type des zones scléreuses avec quelques rétractions et irrégularités de la surface. L'épaisseur de la corticale dans ces cas varie suivant les points.

Le rein atrophique néphrotique sera décrit plus loin.

Lésions histologiques

Elles portent avant tout sur les tubes, qui sont les premiers atteints et où les lésions sont en tous cas toujours prédominantes.

C'est une infiltration lipidique de type spécial dans laquelle on trouve à la fois des graisses neutres (éthers de la glycérine) qui sont les mêmes que celles du tissu graisseux normal et une substance biréfringente composée d'éthers du cholestérol, les mêmes que l'on trouve dans les spongiocytes de la surrénale normale. Ces lésions se

distinguent ainsi d'emblée des infiltrations graisseuses banales, secondaires à divers types de néphrite et où l'on ne trouve pas de substance biréfringente ; par contre on peut rencontrer le même type de substance lipoïdique dans les infiltrations graisseuses du diabète, de la maladie de Basedow et de l'éclampsie puerpérale.

Virchow fut le premier qui découvrit cette substance lipoïdique particulière dans les spongiocytes de la surrénale. Il lui donna le nom de myéline.

Kaiserling et Orgler en 1902 la rencontrèrent également dans différents états pathologiques : athérome aortique et certaines néphropathies. Ils montrèrent que cette substance, quoiqu'elle prît les colorants ordinaires des lipides, en diffère par sa double réfraction ; ils l'appellèrent substance lipoïde.

Adami et Aschoff, Stengel et Austin, Kawamura démontrèrent que ce sont des éthers du cholestérol par leurs recherches histologiques ; Windaus le confirma par des recherches chimiques. Munk pense que c'est une combinaison lécithine-cholestérol.

Löhnlein en 1905 en fit une étude complète dans les cas de reins pathologiques (gros et petit rein blanc).

Orth fit une description du type anatomique qui fut démontrée plus tard correspondre à la néphrose lipoïdique, mais il ne la rapporta à aucun syndrome clinique.

Ce furent *Volhard et Fahr* qui démontrèrent que cette infiltration de substances biréfringentes se rencontre dans deux types pathologiques de néphropathie : la glomérulonéphrite banale comme lésion accessoire et inconstante ; et une affection particulière qu'ils appelèrent « la néphrose lipoïdique ».

Dans cette conception on considérait les lésions comme caractérisées par une localisation uniquement tubulaire sans lésions du glomérule et du tissu interstitiel. Fahr retoucha ensuite sa première description et montra qu'il existe aussi assez souvent des lésions glomérulaires et interstitielles.

D'autres auteurs (Aschoff, Bonnenkamp, Herxheimer) en ont conclu aussitôt que rien ne distinguait la néphrose lipoïdique et la glomérulo-néphrite.

Mais il n'en est rien et Fahr a bien insisté, comme nous allons le voir maintenant plus en détail, sur le fait que ces lésions sont particulières et ne sont pas comparables aux lésions glomérulaires des néphrites. Nous avons très nettement retrouvé ces caractères dans un de nos cas (observation 1).

Les lésions des tubes du rein restent d'ailleurs de beaucoup les lésions les plus importantes ; les lésions des glomérules, qui ne sont pas de nature inflammatoire, se développent plus tard et n'atteignent pas tous les glomérules ; quant à la réaction du tissu interstitiel, elle est nettement secondaire à des destructions de tubes et se dispose autour de ceux-ci (sclérose en foyers).

Épithélium canaliculaire.

Topographie des lésions. — Elle est, dans l'ensemble, la même dans tous les cas. Le lieu d'élection est le *tube contourné.* Mais celui-ci n'est pas atteint avec la même intensité sur toute son étendue. Le plus souvent les lésions sont beaucoup plus marquées sur sa portion terminale (tube de Schachowa). Il en est ainsi dans les cas de Fahr. Mais d'autres fois, en particulier dans deux des cas décrits par Löwenthal, la disposition était inverse, sans qu'on en pût donner la raison. Cette distribution inégale peut s'expliquer par le fait que le tube contourné des mammifères n'est pas fonctionnellement homogène (Suzuki).

Les branches descendantes grêles de l'anse de Henle ne sont pas altérées.

Les pièces intercalaires et les branches ascendantes larges de l'anse de Henle sont peu lésées, toujours beaucoup moins que les tubes contournés.

Sur les tubes droits de Bellini on ne trouve pas de lésions sauf parfois une tuméfaction légère de l'épithélium, qui présente aussi un peu de desquamation.

Les lésions prédominent donc dans la partie interne de la substance corticale, au voisinage des glomérules.

Description des lésions.

1° *Infiltration lipidique*. — C'est la lésion la plus importante.

Dans l'écorce, on voit deux aspects ; certains tubes de beaucoup les plus nombreux ont une lumière large, ce sont les tubes contournés.

Les autres ont une lumière étroite, un épithélium cubique, des noyaux relativement serrés. Ce sont les pièces intercalaires. Dans les deux on peut trouver une infiltration lipidique.

Dans les couches corticales les plus internes, on rencontre quelques tubes à trajet généralement longitudinal ou légèrement sinueux qui ont le même aspect que les tubes contournés. Il s'agit probablement des tubes de Schachowa. On peut aussi y trouver une infiltration graisseuse.

Dans la médullaire, on ne trouve que des traces de substance lipoïdique dans la branche large de l'anse de Henle.

Identification des lipides intra-cellulaires. — Ces substances sont de deux sortes : les unes sont des graisses neutres ; les autres, bi réfringentes, sont probablement des éthers du cholestérol.

Seuls Govaerts et Cordier n'ont rencontré que des lipoïdes biréfringents dans leur observation, aussi bien sur les glomérules et les tubes que dans le tissu interstitiel.

Dans les coupes à la paraffine, les lipides sont dissouts par les réactifs. On obtient un aspect de vacuoles ou de rayons de miel. Parfois les cellules paraissent complètement vides.

Dans les coupes à la congélation, au microscope polarisant, les éthers du cholestérol sont biréfringents.

A la coloration par le Soudan, les lipides sont colorés en rouge.

Au sulfate bleu de Nil on obtient des colorations variables ces différentes colorations étaient autrefois considérées comme en rapport avec la nature des lipides. Actuellement on pense que cette interprétation est erronée.

Aussi nos coupes à la congélation ont-elles été colorées au Scharlach d'une part et examinées au microscope polarisant d'autre part.

La disposition des enclaves lipidiques dans les cellules des tubes est variable. On peut voir soit des boules, soit de fines gouttelettes, soit des aiguilles cristallines.

Les boules graisseuses semblent apparaître d'abord au pôle basal de la cellule ; elles grossissent et repoussent le noyau ; ensuite la graisse remplit toute la cellule dont le pôle apical bombe dans la lumière.

Les gouttelettes fines parsèment parfois toute la cellule ou seulement sa partie apicale. D'autres fois on trouve à la fois les deux aspects précédents ;

L'aspect en aiguilles cristallines a été décrit par Gowaerts et Cordier.

Les cellules infiltrées subissent des modifications :

Le noyau semble rester intact d'abord : il est alors sphérique et vésiculeux ; plus tard, il est refoulé et comprimé. Enfin, quand la graisse remplit toute la cellule, le noyau se flétrit et se ratatine. On voit un certain nombre de cellules privées de leur noyau.

Néanmoins les auteurs ne s'accordent pas sur le point de savoir si ces dépôts de lipides apparaissent comme un simple produit d'excrétion dans une cellule normale ou si des lésions cellulaires précèdent l'infiltration.

Pour Munk, l'infiltration est souvent précédée d'un stade de tuméfaction trouble. Il considère celle-ci comme une imprégnation de la cellule par des lipides à l'état très finement divisé. Il décrit dans ses cas, à côté des cellules infiltrées de lipides, des cellules atteintes de tuméfaction trouble. Pour

cet auteur, il y aurait donc une lésion préalable de la cellule.

Löwenthal déclare ne pouvoir se prononcer. L'histologie fine est impossible pour cet auteur dans les cas de néphrose lipoïdique, même si l'autopoie est très précoce ; on ne reconnaît jamais la bordure en brosse et les mitochondries.

Govaerts et Cordier, au contraire, considèrent que la cellule est normale dans sa morphologie avant l'apparition des enclaves lipidiques. Ils décrivent une bordure en brosse nette et une striation basale bien visible, dans les cellules qui ne sont pas encore infiltrées de graisses.

Ils concluent que la cholestérol en excès dans le sang, après avoir filtré dans les glomérules, est réabsorbé par les cellules épithéliales. C'est secondairement que celles-ci seraient atteintes dans leur vitalité. Ils comparent cet aspect à celui des reins des animaux ayant subi une administration prolongée de trypanblau. Il en résulte une mort secondaire des cellules infiltrées de ce produit colorant.

2° *Formations hyalines en gouttelettes* (dégénérescence hyaline en gouttes). — Beaucoup d'auteurs ne les ont pas notées. Fahr les décrit avec détails et note qu'elles sont plus nettes dans les cas les plus récents. Elles se présentent, avec la coloration de la fibrine de Weigert modifiée par Pfister, en gouttes de taille variable.

3° *Desquamation cellulaire.* — Les cellules finalement détruites tombent dans la lumière où elles se désagrègent. Parfois on voit à leur place des cavités entourées d'un étroit liseré à infundifuliforme. Cet aspect est comparé par Fahr à celui des cellules d'Aranni-Ebstein du rein diabétique. Mais les cavités claires ne sont pas dues ici à une perte de glycogène, et de plus, il y a des cellules disposées irrégulièrement. Souvent dans ces espaces se trouvent des amas sans noyau; d'autres fois ces amas sont dans la lumière même.

4° *Processus de régénération.* — Parfois une brèche laissée par la chute d'une cellule tend à se combler par le glissement des cellules voisines, qui peuvent entrer en mitose.

D'autres fois sous les épithéliums dégénérés se forment des couches minces à aspect d'endothéliums. Les cellules néoformées peuvent être aussi cubiques. Mais il ne se produit jamais de remplacements utilisables. Fahr compare ces processus à ceux que l'on observe dans l'intoxication par le sublimé On comprend donc qu'au cours du processus de nombreux canalicules puissent être détruits.

5° *La lumière des canalicules* est le plus souvent dilatée. Au début il se produit des exsudations dans la lumière et l'on y voit des masses coagulées. Plus tard, les cellules dégénérées se détachent, généralement en grand nombre et à tous les stades de destruction. Elles contiennent beaucoup de gouttelettes biréfringentes. La substance biréfringente est proportionnellement plus grande dans ces éléments que dans les cellules restées en place. On trouve aussi des gouttelettes graisseuses libres, des cylindres. Les cylindres sont hyalins ou constitués par des leucocytes ou des détritus ; ils peuvent rester parfois attachés à la paroi du tube et se calcifier. On voit alors dans le voisinage de petites cicatrices ; on peut voir aussi des cylindres calcifiés libres et de la chaux dans les cellules desquamées.

Glomérules.

Les lésions des glomérules ont été décrites par Fahr qui les considère comme constantes.

Elles manquent pourtant dans certains cas (cas 1 de Kaufmann et Mason où la mort survint au bout de 7 mois d'évolution. Cas 1 de Murphy et Warfield, mort au bout de 3 mois. Cas 4 de Löwenstein, mort au bout de 4 mois).

En particulier dans les cas de Löwenstein, très minutieusement étudiés, il est peu probable que des lésions glomérulaires aient pu passer inaperçues.

Munk dans ses quatre cas de néphrose syphilitique considère les glomérules comme intacts.

Siège des lésions.

Pour Fahr, les lésions siègent sur la *portion urinaire* du glomérule (feuillets capsulaires). D'autres auteurs ont décrit aussi des lésions du peloton vasculaire.

Nature des lésions.

1° *Dans les cas récents*, la plupart des glomérules sont intacts. Sur quelques-uns on trouve un élargissement ou un *gonflement* de la paroi du peloton et du feuillet capsulaire pariétal ; parfois un accolement des deux feuillets capsulaires. L'infiltration graisseuse est encore peu marquée ; on la trouve dans quelques cellules du peloton sous forme de fines granulations. On ne peut préciser si ces cellules appartiennent au feuillet capsulaire viscéral ou à l'endothélium des anses. L'épithélium capsulaire pariétal peut présenter un aspect variable : ici il est aplati, là plus haut. Il contient souvent, particulièrement dans ce dernier cas, des gouttelettes graisseuses nettes. L'infiltration graisseuse est donc plus marquée sur le feuillet capsulaire pariétal. Les noyaux, aussi bien sur le peloton que sur les feuillets de la capsule, conservent leur aspect normal et ne sont augmentés ni de volume ni de nombre.

Espace capsulaire. — La plupart du temps, cet espace est net, parfois élargi. Dans ce dernier cas, le peloton correspondant est plus ou moins comprimé. Dans l'espace capsulaire, on peut voir une masse homogène, colorable parfois par le Soudan. Il peut pourtant se produire un accolement des deux feuillets.

2° *Dans les cas plus anciens.* — Les lésions précédentes persistent ; elles sont plus marquées et atteignent un nombre plus grand de glomérules ; mais jamais ils ne sont tous atteints.

Le gonflement des anses est plus net.

L'infiltration graisseuse prédomine toujours sur le feuillet capsulaire pariétal dont l'épithélium est souvent aplati.

Mais cette infiltration reste toujours faible et n'atteint pas la majorité des cellules. Il s'agit au début de graisse neutre. Plus tard il se dépose en même temps une substance *biréfringente*, mais toujours en quantité plus faible que sur les tubes contournés. En effet, à la lumière polarisée, les glomérules apparaissent généralement comme des îlots sombres au milieu des tubes vivement éclairés. Signalons pourtant que Gowaerts et Cordier ont noté, dans le cas qu'ils ont publié, une infiltration composée uniquement de substances biréfringentes.

L'espace capsulaire est souvent très dilaté. Il contient des masses d'albumine coagulée souvent mélangée à des lipoïdes. Les glomérules se trouvent ainsi comprimés.

Les noyaux ne sont pas augmentés en nombre. Ils peuvent être légèrement épaissis et augmentés de volume.

Aux lésions précédentes s'ajoutent à cette période des dépôts hyalins sur les anses et parfois des calcifications.

Les dépôts hyalins rappellent souvent la dégénérescence amyloïde. Mais, selon Fahr, l'hyalinisation fait défaut dans presque tous les cas d'amylose. Léon Kindberg également a insisté sur l'absence habituelle d'hyalinisation dans l'amylose, malgré l'existence d'une dégénérescence de l'anse. Certains auteurs décrivent des *nécroses* d'anses qui correspondent probablement à la même lésion.

Les calcifications siègent sur les parties hyalines.

Plus l'évolution de la maladie se prolonge, plus les aspects glomérulo-néphrotiques prennent d'importance.

Tissu interstitiel.

Dans les cas récents le tissu interstitiel ne réagit pas ; les espaces compris entre les canalicules sont seulement élargis (œdème).

L'infiltration lipidique du tissu interstitiel peut être très précoce. Dans un cas de Löwenthal ayant évolué pendant

3 mois, on trouvait dans la médullaire quelques cellules fusiformes à contenance graisseuse.

Dans les cas ayant évolué assez longtemps, on peut constater deux sortes d'altérations :

L'infiltration lipidique ;

Les proliférations du tissu conjonctif.

Infiltration lipidique. — Les lipides se trouvent dans des cellules d'aspect particulier, disposées en amas ou en bandelettes dans le tissu interstitiel de la substance corticale. Ce sont des assemblages de grosses cellules rondes, à noyau petit, arrondi, foncé, situé au centre de la cellule. Elles contiennent une substance biréfringente ; dans les coupes à la paraffine elles rappellent l'aspect des spongiocytes. Parfois même la cellule paraît vide. D'autres fois, le protoplasme n'est pas complètement envahi, et la substance basale présente un aspect en rayon de miel ou finement granuleux. Entre ces cellules, on voit de gros éléments colorés en bleu pâle et d'autres plus petits et plus foncés. Gowaerts et Cordier décrivent aussi un croissant formé par des inclusions de cholestérol bordant les glomérules.

La signification de ces cellules infiltrées de graisse est discutée.

Lönhlein, Kaufman les considèrent comme des cellules endothéliales appartenant à des vaisseaux lymphatiques. Ils fondent cette opinion sur leur ressemblance avec les cellules de xanthome que Lubarsh et Fahr considèrent comme des cellules lymphatiques.

Stoerk pense que ce sont des phagocytes chargés de cholestérol. Fahr les décrit comme un mélange de canalicules détruits et d'endothéliums infiltrés de cholestérol. Il comprend le processus de la façon suivante :

Des infiltrats de lymphocytes et parfois de polynucléaires se produisent entre les tubes ; ils pénètrent par places dans la lumière. Ces infiltrats sont d'abord isolés, mais ensuite ils peuvent s'étendre au point de modifier l'aspect structural,

englobant les reliquats des canalicules. Il s'agirait donc de cas anciens.

Govaerts et Cordier pensent qu'il s'agit de cellules conjonctives banales qui, au fur et à mesure qu'elles se chargent de cholestérol, se gonflent et s'arrondissent. Il les comparent à des éléments rencontrés par Smith dans un cas de diabète avec lipémie.

Ces auteurs émettent d'ailleurs une autre hypothèse : celle de cellules du système réticulo-endothélial chargées de graisse. Mais on peut objecter qu'il n'y a jamais de surcharge graisseuse des cellules de Kuppfer dans la néphrose lipoïdique.

Chalatow se basant sur ses expériences pense que les lipides infiltrent d'abord les cellules épithéliales puis passent secondairement dans le tissu interstitiel. Wail soutient la même théorie.

Proliférations du tissu conjonctif. — Elles sont toujours secondaires.

Il s'agit surtout d'augmentation du nombre des fibres, de sclérose se produisant toujours par foyers. C'est autour des tubes détruits qu'il se forme du tissu cicatriciel rétractile.

Vaisseaux. — Les artérioles présentent d'une façon très inconstante et toujours très faible de taches hyalines au niveau de l'intima.

Évolution anatomique de la néphrose lipoïdique.

Dans les cas ayant évolué longtemps, on note des destructions de tubes accompagnées du développement du tissu conjonctif en foyers autour des tubes détruits. Cette atrophie rénale d'origine néphrotique reste alors partielle.

Fahr en a publié des observations typiques.

Munk a décrit un rein atrophique qui n'est dû qu'à l'extension de ce processus. Cependant, dans les cas de Munk, il s'agit de découvertes d'autopsie et l'évolution clinique n'a

pu être suivie suffisamment. Voici le résumé de sa description :

Aspect macroscopique. — Les reins sont petits. Mais la rétraction peut être irrégulière, ce qui leur donne parfois une forme bosselée. La capsule est adhérente en certains endroits.

La surface est quelquefois granuleuse, mais de façon irrégulière. Sur des parties plus ou moins étendues la surface reste lisse, de couleur gris foncé, d'aspect vitreux. Les granulations sont assez fines, plus fines que dans le rein rouge granuleux. Parfois on trouve à la surface quelques kystes à contenu clair dont la dimension est inférieure à celle d'un pois.

A la coupe le dessin normal est effacé, la corticale est souvent amincie. On voit des foyers de couleur jaune argileuse correspondant à l'infiltration lipidique et parfois des rétractions radiaires cicatricielles.

Lésions histologiques. — On est frappé à première vue par la disposition des lésions en foyers. Dans ces foyers :

Les canalicules sont atrophiées ;

Le tissu conjonctif a proliféré ;

Les glomérules sont peu touchés.

Les canalicules montrent tous les stades de la destruction.

Certains sont assez bien conservés, avec des cellules épithéliales infiltrées de lipoïdes. Les noyaux sont quelquefois normaux, d'autres fois ils ont disparu. C'est en somme l'aspect typique des lésions de la néphrose lipoïdique.

D'autres canalicules sont aplatis sans lumière, étouffés par la sclérose. On trouve aussi des dilatations kystiques. L'épithélium a, dans ces cas, presque disparu.

Parfois on ne trouve dans les foyers de sclérose que quelques reliquats lipoïdiques, seule trace des canalicules détruits.

Les glomérules sont conservés en majorité. Ils sont donc proportionnellement plus nombreux que les tubes. Ils se trouvent rapprochés, parfois serrés les uns contre les autres

par la rétraction cicatricielle. Les lésions qu'ils présentent sont les mêmes que dans les cas récents de néphrose lipidique : infiltration par des lipides des cellules de l'épithélium capsulaire. Celles-ci se tuméfient, peuvent desquamer. Le peloton lui-même est souvent semé de stries lipoïdiques. Souvent les noyaux ont disparu dans la masse de l'épithélium capsulaire infiltrée de lipides. La tunique propre est aussi dégénérée en beaucoup d'endroits. On y voit parfois une infiltration de cellules rondes.

Les pelotons sont quelquefois atrophiés légèrement, mais ils restent toujours perméables. On peut voir aussi des dégérescences hyalines du peloton.

Le tissu conjonctif. — Il y a surtout augmentation des fibres (sclérose). Le nombre des cellules conjonctives est peu augmenté. Il y a donc peu de noyaux ; certaines cellules sont infiltrées de lipoïdes.

Les lésions des parties du rein qui se trouvent en dehors des foyers de sclérose sont les mêmes que dans les formes plus récentes (lésions des tubes et des glomérules, infiltration lipoïdique du tissu conjonctif). Dans ces régions il n'y a pas de sclérose.

Les vaisseaux présentent des lésions un peu plus marquées que dans les cas de néphrose récente

Les petites artères sont infiltrées de lipoïdes surtout sur la média.

Pathogénie du rein atrophique néphrotique. — Dans la néphrose lipoïdique le processus dégénératif du tube et du glomérule évoluent d'abord indépendamment. Mais quand ils ont atteint une certaine importance ils peuvent influer l'un sur l'autre.

Il y a donc deux mécanismes possibles.

Atrophie d'origine tubulaire.

Atrophie d'origine glomérulaire.

Fahr pense que tous les deux jouent un rôle.

Munk n'admet que le premier.

1° *Atrophie d'origine tubulaire.* — Du tissu cicatriciel se

forme au niveau des tubes, dont les cellules sont détruites il finit par les remplacer plus ou moins complètement. En même temps, se produisent des infiltrats de petits lymphocytes, particulièrement au voisinage des cylindres calcifiés. Il s'agit donc d'une sclérose d'origine épithéliale. Plus accessoirement un tube peut se scléroser à l'endroit où un cylindre est resté attaché. Ainsi se développe une dilatation kystique du canalicule entre le tissu cicatriciel et le glomérule correspondant. L'espace capsulaire de celui-ci se dilate et son peloton est comprimé (rein atrophique tubulaire de Aschoff). Dans ces cas l'atrophie du glomérule sera extraordinairement lente (Fahr), ce n'est qu'au bout d'une longue évolution que la capsule s'épaissira et que le peloton lui-même finira par s'atrophier.

Ce mécanisme est comparable à celui de l'atrophie du rein dans l'hydronéphrose (Orth).

2° *Atrophie d'origine glomérulaire*. — Löhlein, puis Fahr ont admis qu'elle intervenait accessoirement dans la néphrose lipoïdique Elle est beaucoup moins accentuée que dans la glomérulo-néphrite chronique ou dans certains cas d'amylose, car les lésions glomérulaires ne sont jamais très marquées dans la néphrose lipoïdique. La lésion du glomérule entraîne l'atrophie de tout le système tubulaire correspondant (atrophie par non fonctionnement). Cette atrophie se produit très rapidement, à l'inverse de ce qui se passe dans l'atrophie d'origine tubulaire.

Considérations générales sur les lésions histologiques du rein observées dans nos 3 cas

En examinant l'ensemble de nos observations il devient évident que la lésion fondamentale est l'altération des tubes, tout particulièrement des tubes contournés. Les lésions sont caractérisées par une infiltration lipolipoïdique des cellules épithéliales. Ces cellules se gonflent, au bout d'un certain temps elles présentent des phénomènes régressifs manifestes, les noyaux des éléments épithéliaux, les cellules entrent en désintégration et se transforment en un détritus graisseux qui finit par encombrer la lumière. En général il ne se produit pas de desquamation de cellules entières, les cellules se transforment en détritus avant de desquamer. L'observation 3 fait exception à cette règle. Dans ce cas on assiste à une desquamation intense des cellules encore nucléées et les tubes sont littéralement bourrés de ces cellules desquamées.

Les cellules mortifiées sont immédiatement remplacées par des éléments néoformés, comme dans toute néphrite épithéliale les phénomènes de régénération sont très actifs dans tous les cas que nous avons observés.

Les cellules jeunes néoformées se différencient probablement et subissent au bout d'un certain temps le même sort que leurs ancêtres. Peu à peu la différenciation des cellules néoformées s'atténue, on voit apparaître de nombreuses cellules qui conservent un caractère jeune indifférencié. Finalement de nombreux tubes contournés sont tapissés par des cellules aplaties basophiles qui ressemblent à des cellules de type excréteur plutôt qu'à des éléments sécrétants.

Deux faits sont encore à relever dans l'évolution des lésions tubulaires :

1° *Le volume des tubes.* — D'une façon générale les tubes

tapissés par des cellules infiltrées de corps gras, ou par des cellules qui ont encore conservé un certain degré de différenciation, sont dilatés. Au fur et à mesure que les cellules entrent en différenciation le volume des tubes diminue, finalement le tube est complètement collabé.

Ce fait est très important puisque c'est essentiellement du volume des tubes que dépend le volume global du rein. On comprend facilement qu'au début quand la plupart des tubes sont dilatés le rein soit volumineux. Peu à peu, le collapsus des tubes entraîne une diminution du volume rénal si bien que dans des cas très avancés, comme dans notre observation 1 où la plupart des tubes sont collabés, le volume global du rein est réduit au delà de la normale. C'est là le mécanisme typique de l'atrophie néphrotique.

2° *La localisation des lésions.* — Les lésions ne frappent pas avec une intensité égale toutes les parties du tube contourné. Dans le premier cas, elles sont particulièrement prononcées dans la partie terminale du tube ; dans les deux autres cas, elles sont intenses surtout dans le segment initial.

Corpuscules de Malpighi. — Les altérations glomérulaires occupent une place importante dans les discussions sur les néphroses lipoïdiques. On sait que primitivement le nom de néphrose avait été donné à des lésions rénales d'ordre purement dégénératif intéressant exclusivement l'appareil tubulaire. C'est précisément pour opposer ces lésions purement dégénératives aux altérations manifestement inflammatoires de certaines néphrites qu'on avait introduit le nom de néphrose.

Or, on a du se rendre compte par la suite que des lésions glomérulaires viennent souvent compliquer l'image de la néphrose lipoïdique. Ces lésions existent dans toutes nos observations ; on peut les grouper en deux catégories essentiellement différentes.

Dans l'observation 1, les lésions glomérulaires sont de même nature que les lésions tubulaires c'est-à-dire d'un

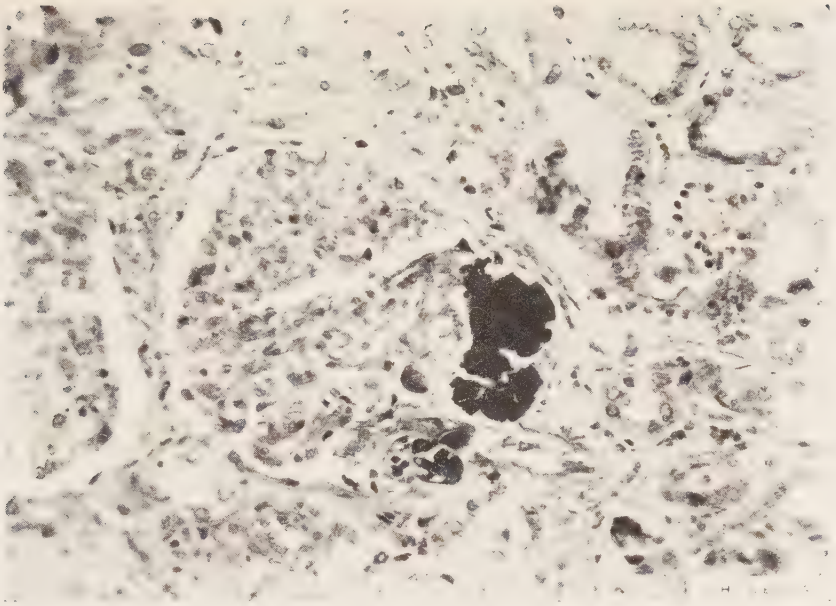

Figure 3 (Observation n° 1). — Grossissement : 300 diamètres. Type de lésions glomérulaires de la néphrose lipoïdique. Infiltration de lipides avec calcifications. Pas de lésions inflammatoires.

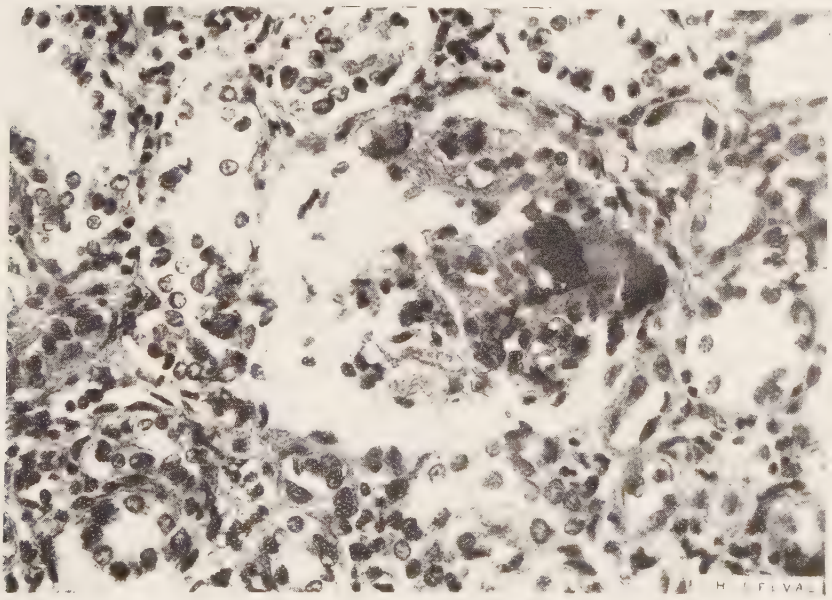

Figure 4 (Observation n° 1). — Grossissement : 400 diamètres.
Autre aspect des lésions glomérulaires.

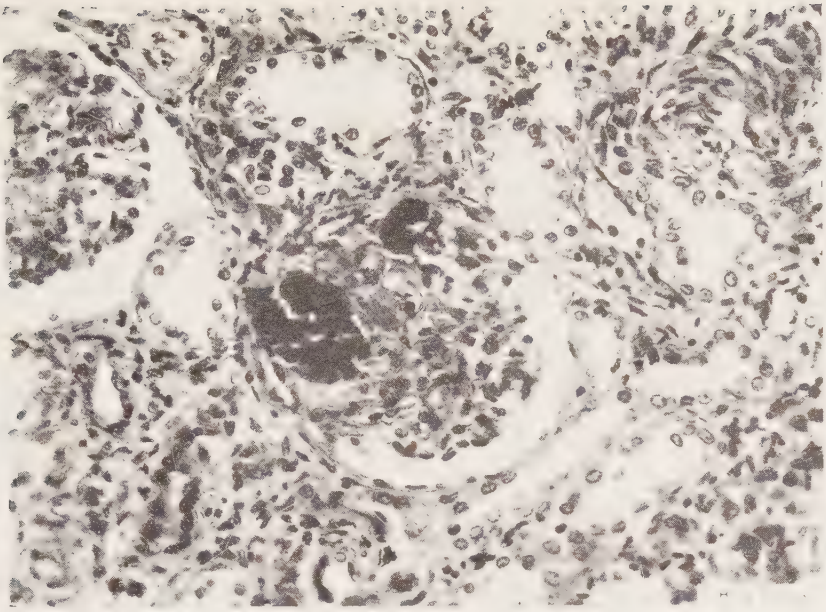

FIGURE 5 (Observation n° 1). — Lésions glomérulaires de la néphrose lipoïdique. Grossissement 350 diamètres.

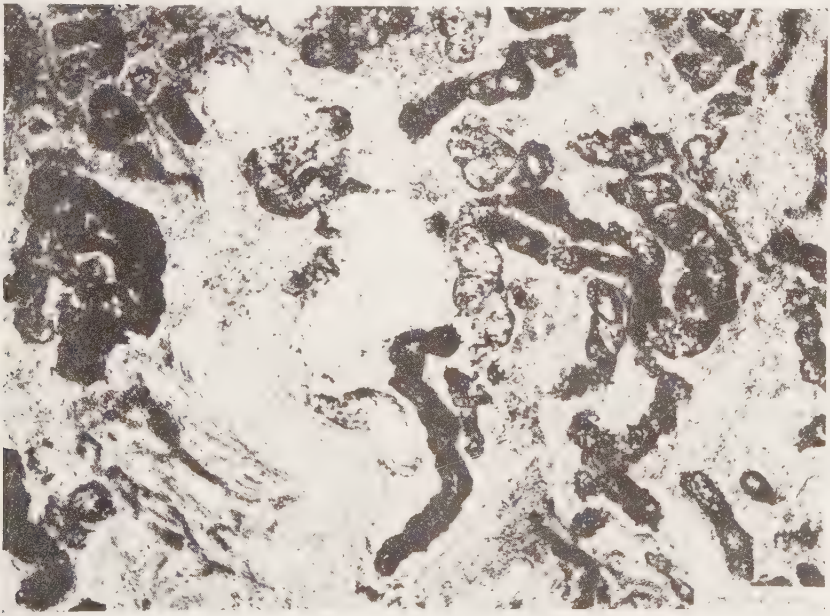

FIGURE 6 (Observation n° 9). — Grossissement : 150 diamètres. Coloration au Scharlach. Type d'infiltration lipo-lipoïdique des tubes contournés Les lipides apparaissent en noir sur le cliché.

ordre purement dégénératif. Nous avons pu suivre dans cette observation tous les stades évolutifs de ces lésions. Au début, on constate une infiltration lipo-lipoïdique de certaines cellules endothéliales, plus tard ces cellules se nécrosent et se transforment en un magma graisseux qui s'infiltre secondairement de sels calcaires. Plus tard, ces amas nécrotiques sont partiellement résorbés et remplacés par du tissu conjonctif hyalin. Il est facile de se rendre compte qu'il s'agit là de lésions très spéciales, absolument différentes des lésions de la glomérulite inflammatoire.

Dans les deux autres cas, les lésions glomérulaires que nous avons observées sont du type franchement inflammatoire, notamment dans l'observation 9. On constate une multiplication considérable des cellules endothéliales, de la prolifération de l'épithélium capsulaire, de la sclérose et la formation de synéchies, entre le bouquet vasculaire et la capsule. Il est cependant important à noter que dans ces deux derniers cas l'évolution clinique a montré en toute netteté l'intervention d'une infection secondaire, dans le cas n° 9 il s'agissait d'une scarlatine, dans le cas n° 3 d'une bronchopneumonie qui s'est produite quelques jours avant la mort.

Nous sommes donc autorisé à admettre que ces lésions de glomérulite inflammatoire ne font pas partie de l'image histologique de la néphrose lipoïdique mais représentent des complications.

Tissu interstitiel. — Les lésions du tissu interstitiel sont extrêmement tardives, elles n'existent que dans les cas à évolution très prolongée. Leur apparition est en rapport manifeste avec les lésions des tubes. Tant que les tubes sont dilatés, le tissu interstitiel est normal, ce n'est qu'après le collapsus des tubes qu'on constate un épaississement scléreux du tissu interstitiel.

C'est donc un exemple caractéristique d'une sclérose de type parenchymateux ; il faut d'ailleurs noter qu'à aucune période on ne constate de lésions manifestement inflamma-

toires dans le tissu interstitiel. Un fait assez caractéristique de la néphrose lipoïdique est l'apparition dans le tissu interstitiel de cellules pseudo-xanthomateuses ; ce sont sûrement des éléments hystiocytaires qui se sont infiltrés de graisse et de lipoïdes.

Conclusions. — L'image histologique de la néphrose lipoïdique est caractéristique ; elle consiste essentiellement en une infiltration lipo-lipoïdique des cellules du tube contourné. Les lésions glomérulaires sont inconstantes et font probablement défaut au début du processus et manquent même dans certains cas à évolution fort lente. Cependant dans la plupart des cas à durée prolongée une partie au moins des glomérules est lésée. Ces lésions sont exactement de même nature que les lésions tubulaires ; elles consistent en une infiltration lipo-lipoïdique des cellules endothéliales suivie de nécrose et de calcification. Ce sont donc des phénomènes purement dégénératifs qui n'ont rien de commun avec la glomérulite inflammatoire.

L'image anatomique de la néphrose lipoïdique peut se compliquer par l'apparition de lésions inflammatoires secondaires ; dans ce cas on voit apparaître des lésions glomérulaires du type inflammatoire nettement distinctes des lésions glomérulaires de la néphrose lipoïdique. D'autre part, il est permis de penser qu'une néphrite déjà existante peut se compliquer de lésions de la néphrose lipoïdique, et que ces cas correspondent cliniquement aux néphrites avec œdème et déséquilibre lipido-protidique. Mais nous n'en avons pas observé de cas.

Lésions des autres organes.

Les seules lésions que l'on rencontre assez souvent sont des lésions vasculaires ; elles sont de deux ordres :

Les thromboses ;

L'athérome.

Les thromboses sont peut-être dues à l'état particulier du sang (augmentation de la fibrine et lipémie). Ce sont des

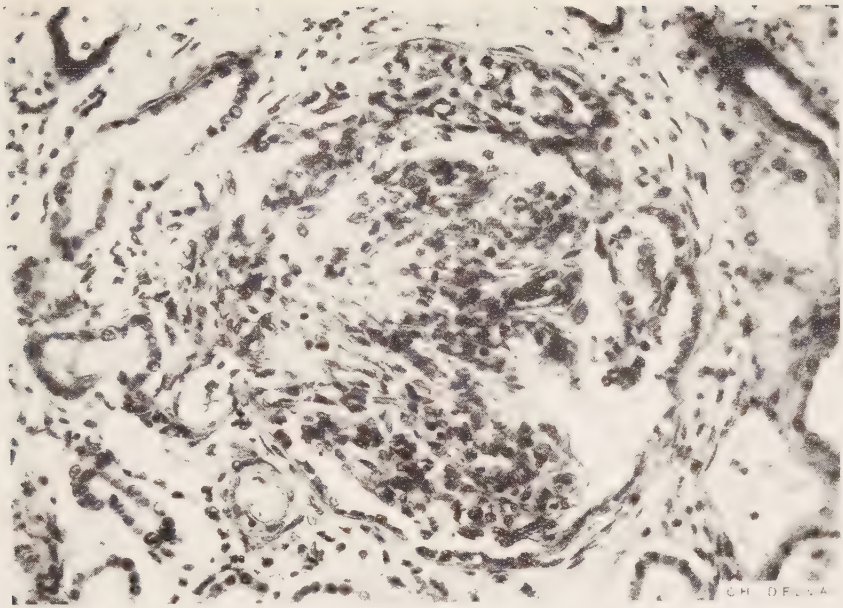

Figure 7 (Observation nº 9). — Grossissement : 350 diamètres. Glomérulite inflammatoire subaiguë, ayant probablement compliqué une néphrose lipoïdique, à la suite d'une scarlatine. Comparer avec les figures précédentes. Proliférations cellulaires surtout marquées au niveau de l'épithélium capsulaire.

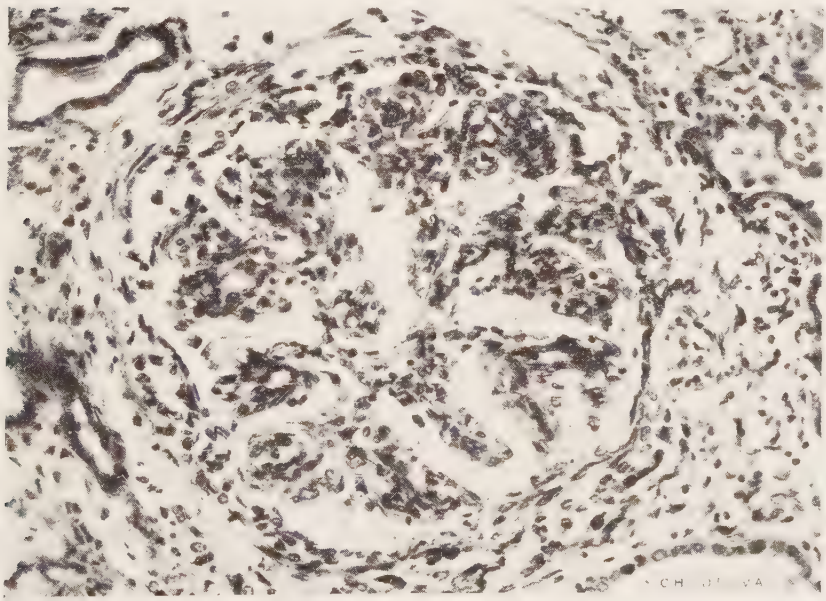

Figure 8 (Observation nº 9). — Autre aspect de glomérulite inflammatoire.

caillots généralement blancs, en voie d'organisation ou organisés. On peut y rencontrer des cellules fusiformes et étoilées, des néo-capillaires, des gouttelettes de graisse, parfois de l'hémosidérine. Dans un des cas de Löwenthal il y avait de multiples thromboses dans plusieurs branches de l'artère pulmonaire du lobe inférieur gauche et dans quelques petits rameaux du lobe inférieur droit dans les veines rénales et surrénales, dans le coxus veineux du col de la vessie. Dans le cas de Govaerts et Cordier et dans un de nos cas il y avait un volumineux caillot blanc dans l'oreillette droite qui se prolongeait dans l'artère pulmonaire. Il est possible que ces thromboses soient plus fréquentes qu'on ne pourrait le penser, étant donné que le système vasculaire ne semble pas avoir été exploré systématiquement dans la plupart des cas.

L'Athérome n'est pas très rare et semble plutôt en rapport avec la durée de l'évolution qu'avec le degré de la lipémie. Il est relativement plus fréquent chez les enfants que chez les adultes, ce qui montre bien qu'il a ici une étiologie particulière.

Les lésions prédominent sur l'aorte abdominale en général mais on en rencontre aussi sur l'aorte thoracique, sur la crosse de l'aorte, sur la valvule mitrale, sur le sinus de Valsalva, sur les artères du cou ; il en était ainsi dans deux cas de Löwenthal chez des enfants de 8 ans et 4 ans 1/2. L'athérome existait également dans un cas de Löwenthal survenu chez un jeune homme de 16 ans ; dans les cas de Bing et Heckscher (8 ans), de Murphy et Warfield (21 ans), de Mason (18 ans) et dans un de nos cas (3 ans) où nous avons trouvé une tache jaune de la grosseur d'un grain de mil sur la grande valve de la mitrale. Voici, à titre d'exemple les lésions décrites par Löwenthal sur l'aorte thoracique et abdominale de son malade de 4 ans 1/2.

Aspect macroscopique. — Grosses plaques, jaunes, longues de 2 à 3 cm. intéressant presque toute la circonférence de l'aorte avec ulcérations athéromateuses.

L'examen histologique montre que les altérations portent sur l'intima qui est épaissie, présente des travées hyalines, pauvres en noyaux. Dans les interstices de ces travées, on voit des amas de cellules, des cellules rondes et fusiformes. Toutes ces cellules sont remplies de lipoïdes, sauf quelques exceptions. Vers l'endothélium, les plaques sont limitées par une couche conjonctive plus ou moins épaisse. Vers la média, l'élastique interne est souvent fendillée, déchirée, remplacée par du tissu cicatriciel. Dans celui-ci, on trouve aussi des cellules rondes infiltrées de graisses et des cellules fusiformes.

Les surrénales présentent parfois une infiltration de lipoïdes remplissant régulièrement toutes les cellules de la couche corticale (développement anormal des spongiocytes). Nous n'avons trouvé cette image qu'une seule fois. Dans les deux autres cas, au contraire, il n'y avait pas de spongiocytes.

Les autres organes peuvent présenter des altérations diverses dont aucune n'est caractéristique ; elles peuvent dépendre d'infections secondaires. D'autres fois ce sont des lésions peu importantes, exceptionnelles qui ne semblent pas avoir de rapport avec la maladie elle-même.

Le foie est quelquefois augmenté de volume ; l'examen histologique montre dans certains cas une contenance faible en graisse, mais ce fait n'est pas constant ; signalons que les cellules de Kuppfer ne sont jamais infiltrées de graisse.

La rate est souvent de volume normal, d'autres fois elle est augmentée. Les altérations histologiques y sont assez rares ; dans un cas de Lœwenthal, il y avait de rares cellules graisseuses dans les centres germinatifs. Quelquefois on trouve des dépôts de lipoïdes dans les artérioles de la rate.

Le pancréas. — Dans deux cas, Löwenthal a noté une disparition presque complète des ilôts de Langorhans. Les rares ilôts qui persistaient paraissaient en hypofonctionnement. Mais Löwenthal n'a pas retrouvé ces lésions dans ses autres cas.

Le corps thyroïde présente une structure généralement normale (Löwenthal).

Notons que dans nos trois cas, il y avait une image d'hypofonctionnement.

Les autres organes (thymus, hypophyse, ovaires, testicule, glande pinéale, vésicule biliaire) ont été examinés systématiquement dans 5 autopsies par Löwenthal qui n'a relevé aucune lésion.

Nous n'avons pas trouvé de lésions des *ganglions* et *de la moelle osseuse* (sauf tuberculose des ganglions dans le cas 3).

CHAPITRE X

TRAITEMENT

Le traitement diététique a une très grande importance : Le traitement médicamenteux ou opothérapique donne des résultats inconstants.

Régime.

1° *Restriction des chlorures* :

Elle est utile pour empêcher que les œdèmes ne prennent une trop grande importance mais on ne peut compter les voir disparaître, sous sa seule influence.

De plus, il est dangereux de soumettre un malade atteint d'une affection chronique à un régime déchloruré trop sévère et trop prolongé.

Dans les périodes où l'œdème est excessif on pourra supprimer complètement le sel de l'alimentation.

D'après Munk, il ne faut pas donner un régime déchlorure absolu pendant plus de 3 semaines de suite. On donnera ensuite de 1 à 3 gr. de sel par jour, ce qui ne peut avoir une influence défavorable sur les œdèmes. Munk recommande de ne pas faire alterner les jours de régime salé avec les jours de régime sans sel et de donner toujours la même quantité de sel.

Strauss, Leva ont proposé de substituer au chlorure de sodium le bromure et le formiate de sodium Cette thérapeutique nous semble irrationnelle, car le sodium à lui seul peut créer des œdèmes et elle n'est sûrement pas sans danger.

2° *Réduction des graisses et de la lécithine suppression du cholestérol.*

Il semble rationnel de diminuer la quantité des graisses neutres apportées par l'alimentation ; mais en ce qui concerne le cholestérol, l'utilité de sa suppression est moins évidente, car comme nous l'avons vu, l'influence de l'alimentation sur le taux du cholestérol du plasma est loin d'être prouvée.

Munk supprime les œufs de l'alimentation, mais Volhard les permet.

Lawrinowicz exclue les aliments contenant du cholestérol (bœuf, jambon) ; il permet au contraire la viande blanche, crue ou rôtie, les pois, les œufs, le lait, le beurre, le pain sans sel, les asperges, les fromages peu salés, les fruits frais.

3° *Régime riche en protides.*

Epstein conseille le régime riche en protides et pauvre en graisses ; il propose les quantités suivantes :

Protides 120 à 240 grammes (de 1 gr. 50 à 3 gr. par kgr).

Graisses 20 à 40 grammes.

Hydrates de carbone 150 à 300 grammes.

Il conseille particulièrement le blanc d'œuf, les huîtres, la caséine lavée, le veau, le poisson maigre et les protides végétaux (haricots, pois, lentilles). Le bœuf et le jambon, le poulet, qui contiennent des lipides, seraient moins à recommander. S'il ne donne qu'une quantité faible d'hydrates de carbone, c'est que le régime doit être pauvre en calories, pour favoriser l'utilisation des protides.

Ce régime aurait suffi dans certains cas à amener la guérison ; d'autres fois, il faudrait y joindre le traitement thyroïdien.

Beaucoup d'auteurs ont confirmés ces résultats (Mac Lean, de Weselow, Kollert, Meakins, Rabinowitch et Childs, Bennett, Davies et Dodds).

4° *Réduction des liquides.*

Volhard conseille, dans la période où l'œdème est très intense, de donner la même quantité d'eau que celle éliminée par l'urine dans les 24 heures précédentes. Munk donne 800 centimètres cubes de boisson par jour (eau, lait, thé, café, citronnade).

Epstein donne une quantité de liquide variant entre 1200 et 1500 centimètres cubes.

D'après nos observations, la restriction des liquides n'est indiquée que d'une façon très momentanée, dans les périodes où l'œdème est le plus intense ; mais généralement (Observation 1 et 2), l'élimination urinaire est à peu près parallèle à la quantité de liquide absorbée.

Diurétiques

L'urée est considérée par Volhard comme le meilleur diurétique. Pour Stepp, elle ferait baisser le taux du cholestérol du plasma.

Erben a obtenu une forte diurèse avec de grosses doses d'urée (50 à 70 centigram.) alors que tous les autres diurétiques avaient échoué.

Kollert et Susani conseillent l'administration discontinue 1 à 2 jours par semaine, et dans les cas graves, 2 à 4 ; à la dose qnotidienne de 100 grammes par 24 heures. Ils disent avoir toujours observé une amélioration des symptômes, en particulier de l'albuminurie. Ils ont essayé l'introduction directe d'une solution d'urée à 30 % par la sonde duodonale, mais, il durent abandonner ce procédé, qui provoquait des troubles intestinaux.

Sels alcalins et alcalino-terreux.

Munk conseille le sulfate de soude, l'acétate de potasse, le citrate de soude, de grosses doses de bicarbonate de soude. Guggenheimer, conseille le chlorure de sodium à dose de 3 à 6 grammes par jour. Toutes ces thérapeutiques ne semblent pas rationnelles et nous nous sommes gardés de les employer.

Cohen ayant remarqué dans un cas suivi pendant 110 jours, que dans les périodes où les œdèmes étaient le plus marqué, l'urine devenait plus acide, aurait obtenu par l'administration d'alcalins en abondance, à la fois une diminution des œdèmes et une neutralisation de l'urine. En donnant du phosphate acide de potassium il obtint un résultat opposé.

La seule thérapeutique qui semble pouvoir donner des résultats est celle du *chlorure de calcium* à hautes doses, préconisé par de nombreux auteurs dans le mal de Bright avec œdème et qui agit semble-t-il en abaissant la réserve alcaline (Blum et Hausknecht Keith, Barrier et Whelan). Dans les cas chroniques il peut être utile pour varier les médications, de les employer de temps en temps. C'est ce qui a été fait dans l'observation 5. Il faut les éviter quand la réserve alcaline est abaissée.

Diurétiques mercuriels.

Le novasurol n'est pas sans danger d'après Munk. Il peut produire des troubles intestinaux avec selles sanglantes ; il a d'ailleurs peut d'efficacité.

Le neptal a été essayé dans l'observation 5 ; malgré la dose très faible employée il s'est produit aussitôt une aggravation de tous les symptômes. Le cyanure de mercure essayé dans le même cas, parce que l'on soupçonnait la possibilité d'une syphilis héréditaire, n'a pas donné de bons résultats.

Il nous semble donc que tous les composés mercuriels, doivent être absolument proscrits quand il ne s'agit pas d'une néphrose lipoïdique d'origine syphilitique. On sait d'ailleurs que même dans ce dernier cas, il faut agir avec une très grande prudence. Signalons néanmoins, que Karacsony, dit avoir eu de bons résultats en employant à la fois la digitale et le novasurol. On a aussi tenté l'emploi du calomel et celui du Salyrgan.

Diurétiques puriques.

Ils sont absolument proscrits par la plupart des auteurs (Munk, Volhard, Richter).

Ridder considère la théobromine comme nocive pour le rein et a constaté à la suite de l'administration de ce médicament, l'augmentation des substances grasses de l'urine. Dans tous les cas que nous avons examinés, on avait donné la théobromine. Jamais en tout cas on n'en avait obtenu la moindre amélioration.

Toni-cardiaques.

Eppinger les a employés concurremment avec le corps thyroïde · nous n'avons jamais vu la digitaline donner de résultat dans nos cas.

Extraits thyroïdiens.

Depuis longtemps de nombreux auteurs ont attribué aux extraits tyroïdiens une vertu diurétique, dans les cas d'œdème.

Heinsheimer emploie dès 1895 le corps thyroïde comme diurétique dans les œdèmes et les épanchements des séreuses en général. Dieballa et Illyes, Alison, Lange, ont constaté également de bons résultats Magnus-Lévy utilise l'effet diurétique du corps thyroïde dans le myxœdème et Thevenot dans les néphrites.

Eppinger considère les extraits thyroïdiens comme ayant une action diurétique extra-rénale agissant sur l'hydrata-

tion des tissus. « Le rein, dit cet auteur, n'est certainement pas le seul facteur de la diurèse. A mon point de vue, le tissu cellulaire a une importance aussi grande sinon plus grande que le rein ». Fiessinger et Leboucher sont revenus récemment sur le traitement thyroïdien dans le mal de Bright.

Expérimentalement, F. Muller et à sa suite de nombreux auteurs, ont montré que l'ablation du corps tyroïde augmentait la destruction des albumines. D'autres auteurs, en particulier Coronedi, ont montré l'action expérimentale des extraits thyroïdiens sur l'excrétion de l'eau et des chlorures.

Campanacci, Mautner, pensent que cette action se produit par l'intermédiaire du système neuro-végétatif.

Epstein dans une série de travaux dont nous avons déjà parlé, soutient qu'une insuffisance thyroïdienne est à la base de la néphrose lipoïdique et pour lui, l'emploi des extraits thyroïdiens ne constitue pas simplement comme le pense Eppinger, une thérapeutique symptomatique, mais un traitement véritablement spécifique. Déjà Muller avait démontré expérimentalement que l'ablation du corps thyroïde provoquait une destruction des albumines, et de nombreux auteurs avaient confirmé ses constatations (Eppinger, Falta et Rudinger, Peillon, etc.).

Gonitzer admet l'existence d'une hormone tyroïdienne agissant sur le métabolisme des protides.

La thyroïdine permettrait pour Epstein l'utilisation des protides ingérées, régulariserait le métabolisme des lipides et relèverait le métabolisme basal.

Il constate chez ses malades, une tolérance extraordinaire pour les extraits thyroïdiens, tolérance bien supérieure à celle des mxycédémateux. La dose utile serait très variable suivant le malade et ne pourrait être connue d'avance ; aussi conseille-t-il de commencer par des doses moyennes, 3 à 6 centigrammes 3 fois par jour et d'augmenter rapidement si l'effet ne se produit pas. Le plus souvent il est nécessaire d'atteindre des doses très élevées. Epstein donne consécutivement, pendant 5 à 7 jours, 1 gramme par jour puis

il fait suivre la période de traitement d'une période de repos.

Si ce traitement reste sans effet, il recourt aux injections intra-veineuses de thyroxine en commençant par des doses de 5 à 10 milligrammes administrées à intervalles de 5 à 10 jours. Il constate non seulement la disparition des œdèmes, la diminution et la disparition de l'albuminurie, mais encore l'abaissement du taux du cholestérol du plasma et le retour des protides à un état normal.

Il n'a jamais observé d'accident toxique. L'emploi de la thyroïdine serait contre indiquée quand il existe de la fièvre. L'effet est quelquefois très long à obtenir : il faut parfois une année et plus pour arriver à la guérison.

Epstein a toujours joint au traitement thyroïdien le régime riche en protides dont nous avons déjà parlé.

La thyroxine ferait baisser le taux du cholestérol, non seulement dans la néphrose lipoïdique mais dans les hypercholestérolémies de causes différentes.

Epstein a ainsi obtenu de bons effets, mais passagèrement, dans un cas de xanthome avec hypercholestérolémie.

Les résultats d'Epstein ont été confirmés par de nombreux auteurs, par Bennett, Davies, et Dodds, par Volhard, par Eppinger et Kloss (emploi de doses très élevées par ces derniers auteurs : 2 à 3 grammes par jour, associés à la digitale) par Campanacci, par Schih-Hao. Chabanier, Mlle Lebert et Lobo-Onell ont publié une série de cas qui semblent démonstratifs. MM. Ribadeau-Dumas et Max Lévy, ont publié un cas de néphrose lipoïdique chez une fillette de 7 ans, où le traitement tyroïdien a amené non seulement la disparition des symptômes cliniques, mais encore celle des modifications humorales. Lors d'un premier examen, le 4 mai 1928. les dosages effectués ont montré dans le sérum les chiffres suivants :

Cholestérol 3 gr. 75.
Protides totaux 60 gr. 20.
Albumine 17 gr. 37.
Globuline 42 gr. 83.

Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globulines}}$ 0 gr. 40

Urée 0 gr. 27.

Constante d'Ambard 0,085.

La guérison se maintenait encore le 26 octobre 1928; grâce à l'obligeance de MM. Ribadeau-Dumas et Max Lévy, nous pouvons donner ici les résultats des dosages de ce jour que les auteurs n'ont pas encore publiés ; nous leur adressons ici nos remerciements.

Cholestérol 0 gr. 85.

Protéides totaux 80 grammes.

Albumines 45 gr. 68.

Globulines 34 gr. 81.

Rapport $\frac{\text{albumine}}{\text{globulines}}$ 1,33.

D'autres auteurs au contraire n'ont pas obtenu de résultats avec le traitement thyroïdien.

Berglund, Preith, disent qu'il y a des cas où la méthode ne réussit pas, ou bien où elle est difficile à appliquer.

Murphy et Warfield, Fiedler, n'ont obtenu aucune amélioration avec cette méthode, pas plus que Davison et Salinger.

Nous-mêmes avons eu plusieurs échecs : dans le cas 1 nous sommes allés jusqu'à 40 centigrammes par doses progressives, les accidents toxiques (tachycardie, diarrhée) nous ont empêché de donner des doses encore plus élevées. Il est vrai que ce traitement a été instauré très tardivement, au moment où l'azotémie commençait à s'élever.

Dans notre deuxième observation par contre, où il n'y avait aucune azotémie et où l'intensité des œdèmes était moins considérable, nous avons obtenu en allant progressivement jusqu'à la dose de 40 centigrammes une diminution de poids ; mais cette dose fut mal supportée. Le poids remonta assez rapidement ensuite. Immédiatement après le traitement, nous n'avons constaté aucune modification par l'analyse chimique du plasma, mais le dernier dosage que nous avons fait montre au contraire une amélioration con-

sidérable (voir tableau 2). Le malade conserve néanmoins encore des œdèmes et une dose élevée d'albumine dans l'urine. Nous avons l'intention de reprendre le traitement thyroïdien.

Dans l'observation que MM. Faure-Beaulieu et Azéma ont bien voulu nous communiquer, on a déjà essayé deux fois pendant 3 semaines, un traitement par l'extrait thyroïdien donné quotidiennement à dose croissante. On est allé chaque fois jusqu'à 30 centigrammes par jour. Cette dose très élevée pour un enfant de 7 ans, fut d'ailleurs bien supportée, mais on n'enregistra pas la moindre amélioration.

A l'heure actuelle, il est encore impossible d'expliquer pourquoi ce traitement donne des résultats aussi variables, mais nous devons remarquer que tous nos cas étaient caractérisés par l'intensité considérable des symptômes, et surtout par l'ancienneté de l'évolution. Nous pensons d'abord que ce traitement a peu de chance de réussir, et n'est pas sans danger, dans le cas où les lésions destructives du parenchyme rénale ont atteint une grande intensité et ont produit une élévation de l'urée sanguine (observation I). Il vaut mieux alors s'en abstenir. Il est possible qu'on puisse agir encore sur le trouble métabolique, mais on comprend, en voyant l'intensité des lésions que présentait le rein de notre malade, qu'aucun traitement thyroïdien ne puisse les modifier.

Dans le cas de MM. Faure-Beaulieu et Azéma, le trouble métabolique était d'une intensité telle qu'il est possible que le traitement thyroïdien ne puisse agir qu'à la longue, après avoir été souvent répété ou même puisse rester impuissant.

Pour toutes ces raisons, nous pensons que ce traitement doit être appliqué très précocement et qu'il ne sera possible de juger réellement de son efficacité que lorsqu'on y recourera d'emblée sans attendre, comme cela se produit le plus souvent actuellement, que les lésions aient atteint une intensité très marquée et que d'autres traitements (théobromine, diurétiques mercuriels) aient été préalablement appliqués, ce qui, indubitablement, doit aggraver les lésions du rein.

Autres traitements opothérapiques.

Mason, Mac Cann, Meakins, ont employé *l'extrait parathyroïdien*, les 2 premiers dans les néphrites, le dernier dans la néphrose lipoïdique. C'est la diminution du taux du calcium qui leur donna l'idée d'employer cette méthode. Ils ont obtenu une bonne diurèse et une diminution des œdèmes, ainsi qu'un retour du taux du calcium du sérum à la normale. Ce traitement nous semble plus justifié dans les néphrites que dans les néphroses lipoïdiques, car dans ces dernières, le taux du calcium est relativement peu abaissé ; nous avons cependant essayé le traitement parathyroïdien dans notre 2e observation ; nous n'en avons obtenu aucun résultat.

L'insuline, administrée par Shih-Hao et Mills à la dose de 15 à 20 unités par jour, aurait amené dans 3 cas une amélioration avec une diminution du cholestérol du sérum.

Grossmann, a essayé un traitement par *le foie*, suivant la méthode de Whipple dans un cas de néphrose lipoïdique ; il aurait observé une amélioration de l'état général et une diminution des œdèmes.

Traitement de l'anémie.

Munk recommande des préparations de fer. Quand la maladie arrive à son déclin, il donne en outre de l'arseniate de fer et de l'iode à faible dose.

Évacuation des œdèmes.

Les ponctions d'ascite et d'hydrothorax deviennent parfois nécessaires ; l'emploi de scarifications ou de mouchetures a été recommandé par Munk, quand les œdèmes sont très marqués ; il nous semble que cette thépapeutique doit être évitée autant que possible, étant donné la facilité avec laquelle ces malades peuvent contracter des infections.

Les purgations répétées peuvent aider à l'évacuation des œdèmes.

Autres thérapeutiques.

La transfusion a été conseillée par Epstein dans les cas graves.

La décapsulation des reins serait peu indiquée pour Volhard. Kummel, Oehrecker en auraient cependant obtenu de bons résultats.

Les rayons ultra-violets ont été employés avec succès par Da Silva Mello, dans un cas où l'ascite tuberculisait le cobaye. Cette thérapeutique pourrait peut être être étendue à d'autres cas dans le but d'améliorer l'état général.

L'ergot de seigle préconisé par Knauer a abouti à des échecs.

Il ne faut confiner ces malades au lit que le moins possible. Les règles d'*hygiène générale* doivent être observées avec soin et les malades soumis à ces règles d'hygiène nous semblent plus capables de supporter cette maladie à évolution longue et débilitante.

En résumé, il faut avant tout éviter d'employer la théobromine, les diurétiques mercuriels et de donner un régime lacté ou pauvre en protides. Il faut recommander au contraire, un régime varié, permettant aux malades de franchir la période critique où les œdèmes, les troubles du métabolisme, le rendent plus sensible aux infections. On essaiera d'employer le régime riche en protides, mais il faudra l'abandonner s'il est mal supporté et s'il produit des troubles digestifs de l'anorexie (ce fut le cas des obs. 2 et 6).

Il y a peut-être inconvénient à le prolonger trop longtemps, et les expériences de certains auteurs (Osborne et Mendel ; Newburgh et Marsh) montrent que l'emploi d'un régime trop riche en protides, peut être nocif pour le rein.

La thérapeutique par les extraits thyroïdiens devra être commencée de bonne heure, à doses progressives. On fera des séries de plusieurs jours, séparées par des intervalles suffisamment longs.

Nous pensons qu'on pourra ainsi améliorer le pronostic de la maladie.

DEUXIÈME PARTIE

LES AUTRES SYNDROMES D'ŒDÈME AVEC DÉSÉQUILIBRE LIPIDO-PROTIDIQUE

CHAPITRE I

NÉPHRITE AVEC ŒDÈME ET DÉSÉQUILIBRE LIPIDO-PROTIDIQUE

Parmi les néphrites, il en est qui présentent une association avec un déséquilibre lipido-protidique. Dans ces cas, il y a toujours de l'œdème.

1° **Dans les néphrites sans œdème** (sclérose rénale avec hypertension et azotémie), le taux du cholestérol du sang est à peu près normal. De nombreux auteurs : Widal, Weill et Laudat, Murphy, ont constaté ces faits. Le premier travail de Chauffard, Guy Laroche et Grigaut, semblait avoir montré une association fréquente entre l'hyper cholestérolémie, l'hypertension et la rétinite dite albuminurique, mais tous les travaux ultérieurs, en particulier ceux que nous venons de citer ont montré, par des recherches systématiques, que c'est au contraire avec les œdèmes et l'albuminurie intense que s'associe le plus souvent l'hypercholestérolémie.

Par ailleurs, Govaerts a trouvé, dans les cas de sclérose rénale avec hypertension, non pas les mêmes modifications des protides du plasma que dans la néphrose lipoïdique, mais bien au contraire, une augmentation des protides totaux.

2° **Dans les néphrites aiguës hydropigènes**, même quand l'œdème est très marqué, Stepp a trouvé un taux normal de cholestérol.

Pour Munk, les lipoïdes seraient dans ce cas dans un état colloïdal opposé à celui de la néphrose.

De même, on trouve une augmentation plutôt qu'une diminution des protides totaux. De plus, Volhard et Fahr ont montré que les liquides d'œdèmes dans les néphrites aiguës sont riches en protides, contrairement à ceux des néphroses lipoïdiques et des néphrites avec déséquilibre lipoïdo-protéiques. Cependant pour Fahr et Suanson, il y a souvent une diminution des protides du plasma.

Il y a donc encore des points obscurs dans cette question. Néanmoins, il semble que le facteur rénal soit ici prépondérant, comme l'ont démontré les travaux de Widal et de ses collaborateurs.

Nous avons pourtant observé au cours d'une pneumonie, un cas de néphrite aiguë hydropigène dans lequel existait une ébauche de déséquilibre lipido-protidique. Mais il faut remarquer que le chiffre de cholestérol était à la limite supérieure de la normale, et que l'inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ se rencontre dans toutes les pneumonies sans néphrite.

Néanmoins ces modifications se sont maintenues assez longtemps après la fin de la pneumonie pour qu'on puisse leur attribuer peut-être un rapport avec l'œdème.

Voici cette observation :

OBSERVATION VI

Ma..., garçon de 7 ans. Malade du service de M. le Dr Apert.

Antécédents. — Né à terme. Développement normal. A eu la rougeole, la diphtérie, la varicelle, les oreillons, la coqueluche.

Parents bien portants. La mère n'a pas eu d'avortement. 2 frères bien portants.

Histoire de la maladie. — Le 18 octobre 1928, en pleine santé, l'enfant eut brusquement dans la matinée des frissons, puis un point de côté droit. Le soir, sa température était de 40°4. Les

jours suivants, la température se maintint au-dessus de 39°.

Le 22 octobre, apparition d'œdème du scrotum. Pas d'angine. pas de douleurs lombaires.

Le 23 octobre, il entre à l'hôpital.

Examen du malade le 23 octobre. — Température 39°. On trouve en examinant les poumons, les signes d'un foyer pneumonique : matité occupant en arrière la moitié supérieure du champ pulmonaire gauche ; au même endroit nombreux râles fins, souffle expiratoire. La radiographie confirme le diagnostic de pneumonie du sommet. Il existe un œdème assez marqué occupant la partie inférieure de la paroi abdominale et surtout le scrotum.

Les urines sont assez abondantes, 500 à 600 centimètres cubes par 24 heures. Elles contiennent 1 gr. 50 d'albumine par litre, quelques leucocytes des cellules épithéliales, pas de cylindres.

Le poids est 17 kgr. 850.

Evolution. — Le 24 octobre, la température est tombée à 37°6 et le 25 octobre à 37°2. Depuis elle s'est maintenue entre 37° et 37°5, jusqu'à la sortie de l'hôpital. Les signes pulmonaires disparaissent en quelques jours. Mais la crise urinaire ne se produit pas : la quantité d'urine reste de 500 centimètres cubes par 24 heures, le poids se maintient à 17 kgr. 850. Le 26 octobre, il y a 1 gr. 25 d'albumine par litre d'urine ; le 27 octobre, 1 gramme. L'enfant est maintenu au régime lacté.

Le 28 octobre, le sérum contient 1 gr. 50 d'urée par litre.

Le 30 octobre, un examen plus complet du sérum (voir tableau 7) montre une très légère augmentation des lipides (à la limite de la normale) et une inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$.

Le 2 novembre, le taux des urines s'élève à 750 centimètres cubes on trouve 3 gr. 50 de chlorures par litre d'urine.

Le 3 novembre, même quantité d'urine, ainsi que le 4. Le poids est descendu à 16 kgr. 300. Les jours suivants la diurèse augmente très progressivement pour atteindre 1 litre le 7 novembre, et s'y maintenir jusqu'à la sortie du malade. Le poids est alors de 16 kgr. 200. Il n'y a plus d'œdème depuis le 6 novembre, et plus que des traces d'albumine dans l'urine.

L'enfant sort de l'hôpital le 15 novembre, complètement guéri. A ce moment (voir tableau 7) les chiffres des protides et de lipides étaient redevenus normaux.

Nous l'avons revu plusieurs fois depuis, la dernière le 15 janvier 1927. Il n'a plus eu d'œdème, d'albuminurie. Son poids était le 6 décembre de 16 kgr. 900.

Le métabolisme basal était le 22 novembre 1928 de 45 calories par heure et par mètre carré, au lieu de 54 normal à cet âge. Il était donc abaissé de 16,5 %. Nous avons soumis l'enfant à un traitement thyroïdien (5 cgr. par jour pendant 10 jours ; 10 jours de repos et reprise du traitement).

TABLEAU VI

	30 X	15 XI
Lipides totaux	13,76	6,90
Cholestérol	2,25	1,55
Rap. $\frac{\text{cholest.}}{\text{lip. tot.}}$	0,16	0,23
Protides totaux	68,1	72,8
Sérine	29,4	—
Globuline	38,7	—
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{globul.}}$	0,78	—
Urée	0,90	0,22
Cl plasma	—	3,26
Cl glob.	—	1,61
Rap. $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{cl plasma}}$	—	0,495
Na	—	3,09
Rap. $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$	—	1,41

3° **Dans les néphrites chroniques** et dans certaines néphrites subaiguës, on peut rencontrer le syndrome de déséquilibre lipido-protidique.

Murphy a publié un travail portant sur de très nombreux cas de néphrite chronique, et d'où il avait systématiquement exclu les néphroses lipoïdiques. En effet, tous ses cas s'accompagnaient d'hématuries, d'élévation de la tension artérielle, d'élévation du taux de l'urée sanguine, de rétinite, et,

dans de nombreuses observations, il a pu faire l'autopsie qui a toujours montré, soit une sclérose rénale très avancée soit une glomérulo-néphrite inflammatoire importante. Il conclut de l'examen de tous ces cas, qu'il existe toujours dans les néphrites chroniques qui s'accompagent d'œdème, un syndrome caractérisé par :

Elévation du cholestérol du plama.

Dépôt abondant de lipoïdes dans les tubes du rein.

Présence de lipoïdes biréfringents dans l'urine.

Par contre, dans tous les cas sans œdème (glomérulo-néphrite ou sclérose rénale) on ne rencontrerait jamais ces symptômes et à l'autopsie, si on trouve une infiltration lipidique des tubes du rein, jamais il ne s'agirait de lipoïdes biréfringents, mais simplement de graisses neutres.

Bennet, Davies et Dodds, aboutissent aux mêmes conclusions et disent avoir toujours rencontré dans les néphrites chroniques accompagnées d'œdème une élévation marquée du taux du cholestérol sanguin.

Daniels dans deux cas de néphrite chronique avec œdème a pu vérifier par une biopsie pratiquée au cours d'une décapsulation qu'il y avait une infiltration des tubes contournés par les lipoïdes biréfringents.

Bing et Heckscher pensent que l'œdème est toujours associé dans le mal de Bright a une augmentation du cholestérol du sang.

L'infiltration par les éthers du cholestérol du parenchyme rénal peut atteindre dans les néphrites chroniques un degré aussi marqué et peut-être même plus marqué que dans les cas les plus intenses de néphrose lipoïdique. C'est en effet des cas de cette sorte qu'ont décrit les auteurs anglais sous le nom de Myelin-Kidney. L'aspect macroscopique du rein est complètement modifié dans ce cas. Malheureusement, les auteurs de cette description (Mac Nee, Weber), ne donnent que des observations cliniques insuffisantes.

Notons que, contrairement aux auteurs précédents, déjà Widal, Weill et Laudat avaient constaté que l'œdème du

mal de Bright même dans les formes chroniques, ne s'associe pas toujours à une augmentation des lipides du sérum. Elwyn a fait les mêmes constatations.

Nous avons observé deux cas de néphrite chronique avec œdèmes chez des enfants. Dans l'un le taux du cholestérol était normal, dans l'autre, il dépassait peu la normale. Il y avait une diminution relative de la sérine-albumine dans les 2 cas. Cependant ces modifications peu importantes n'ont rien de comparable à celles de la néphrose lipoïdique.

Voici ces observations :

OBSERVATION VII

Glomérulo-néphrite subaiguë consécutive à une angine.

G. L. Yvonne, 14 ans, malade du service de M. le Docteur Apert.

Antécédents. — Rougeole, amygdalites à répétition ; réglée à l'âge de 13 ans, toujours de façon irrégulière ; n'a plus ses règles depuis le début de la maladie.

Histoire de la maladie. — Au début d'août 1928, angine avec fièvre durant 8 jours. La guérison sembla complète, mais huit jours après la fin de l'angine, le 15 août 1928, on constata de l'œdème des paupières. Dès ce moment on rechercha l'albumine dans les urines, on trouva 8 grammes par litre. Quelques jours après l'œdème gagna les membres inférieurs. Mais l'état général était beaucoup plus atteint qu'au début d'une néphrose lipoïdique ; il y avait de la fatigue, de l'amaigrissement. De plus, l'œdème céda très vite au régime lacté et ne se reproduisit plus que de façon momentanée et toujours peu marquée. Cependant, devant la persistance de l'atteinte de l'état général et de l'albuminurie, on fit entrer l'enfant à l'hôpital le 18 septembre 1928.

Examen de la malade. — Enfant bien développée ; on est frappé par sa pâleur et sa maigreur. Il n'y a pas d'œdème ; le poids est de 31 kgr. 650. Appareil cardio-vasculaire : pouls 80, cœur normal, tension artérielle 15 1/2-10 1/2 mesurée à l'appareil de Vaquez.

Les urines sont peu abondantes : 550 centimètres cubes, albu-

mine 5 grammes par litre. On y trouve quelques polynucléaires, pas de microbes, pas de cylindres, pas d'amas biréfringents. Néanmoins une autre fois on a trouvé dans quelques cylindres quelques points brillants à la lumière polarisée, ce qui, comme nous l'avons dit, n'est nullement caractéristique de la néphrose lipoïdique.

TABLEAU VII

	8 XI	6 XII
Lipïdes totaux	9,12	
Cholestérol	2,20	2,57
Rap. $\frac{\text{chol.}}{\text{lip. tot.}}$	0,24	
Protïdes tot.	45,3	56,75
Sérine	27,0	25,65
Globuline	18,3	31,10
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$	1,40	0,82
Urée	0,93	0,77
Az. résiduel	0,12	0,261
Cl du sérum		3,90

L'examen du sang donne les résultats suivants : globules rouges 3.280.000 ; globules blancs 19.000 ; polynucléaires 69 %. Le 18 septembre, on trouve 1 gr. 30 d'urée par litre de sérum.

Evolution. — Sous l'influence du régime lacté et du repos, l'état s'améliore : la diurèse s'élève à 1.500 centimètres cubes dès le 22 septembre et à 2 litres le 27 ; elle se maintient à 2 litres jusqu'au 14 octobre. Parallèlement, l'albuminurie baisse rapidement. Le 23 septembre on trouve 2 gr. 50 par litre et le 28 0 gr. 25 ; depuis elle s'est maintenue au-dessous de 1 gramme par litre. La tension artérielle redevient normale (13-9). L'urée sanguine redevient presque normale. Le 26 septembre on trouve 0 gr. 70, le 4 octobre 0 gr. 38, le 18 octobre 0 gr. 40. Après une légère poussée

d'œdème préalable (le poids était remonté à 32 kgr. 400 le 24 septembre et le 2 octobre) le poids diminue. L'enfant pesait 31 kgr. 400 le 9 octobre et 30 kilogrammes le 16 et le 19 octobre. Le 4 octobre à la suite d'injections intraveineuses d'urotropine apparaît une hématurie abondante de type rénal ; elle persiste environ 3 semaines.

Vers le milieu d'octobre, nouvelle période d'oligurie relative ; 450 centimètres cubes d'urine par 24 heures. Le poids remonte progressivement à 33 kilogrammes ; l'albuminurie atteint 2 et 4 grammes par litre ; apparition d'œdème assez marqué des membres inférieurs. Pas d'ascite, pas d'hydrothorax. Le 8 novembre on fait un examen chimique du sang dont on verra plus loin les résultats. Le 6 décembre, les œdèmes ont disparu et l'état s'est amélioré, mais néanmoins les modifications du sérum au point de vue des lipides et des protides persistent. L'enfant est sortie de l'hôpital mais a été revue régulièrement tous les 8 jours jusqu'à la fin du mois de décembre. L'état reste bon, le poids est stationnaire, il n'y a pas d'œdème, il reste toujours de l'albumine dans les urines entre 1 et 2 grammes par litre.

OBSERVATION VIII

B..., garçon de 8 ans. Malade du service de M. le Dr Apert.

Antécédents. — Né à terme ; poids de naissance : 3 kgr. 750. Troubles digestifs dans les premiers mois, bronchite à l'âge de 4 mois. Varicelle à 6 mois et rougeole à 7 ans.

Antécédents héréditaires. — La mère a eu un avortement il y a 16 ans et un accouchement à terme il y a 13 ans : l'enfant est mort le lendemain de sa naissance d'une hémorragie intestinale.

Le père est réformé pour hypertrophie du cœur. La mère présente également une irido-choroïdite. Il est donc probable qu'il existe de la spécificité chez les parents.

Histoire de la maladie. — L'enfant a toujours eu des troubles digestifs. Il a depuis 2 ans des crises de céphalée accompagnées de vomissements et de température à 40°. Pendant les crises il reste au lit pendant quelques jours et ensuite la guérison semble complète ; mais ces crises se reproduirent environ tous les 15 jours. Depuis 2 ans également il a presque constam-

ment de l'œdème de la face ; jamais il n'a eu de douleurs lombaires et jamais d'œdème en d'autres points du corps. On a recherché pour la première fois l'albumine dans l'urine il y a 15 jours ; on en a trouvé une faible quantité.

Examen le 27 novembre 1928 : enfant bien développé, sans signe d'hypothyroïdie, œdème de la face, d'intensité moyenne ; paupières bouffies. Albumine dans l'urine : 50 cg. par litre. Réaction de Wassermann négative ; urée du sang 0,39. Diurèse 350 cm³.

TABLEAU VIII

	13 XII
Lipides totaux	—
Cholestérol	1,60
Rap. $\frac{\text{cholest.}}{\text{lip. tot.}}$	—
Protides totaux	59,30
Sérine	27,53
Globuline	31,77
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$	0,87
Urée	—
Cl du plasma	3,25
Cl glob.	1,43
Rap. $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasma}}$	0,448
Na	3,17
Rap. $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$	1,38

Le régime déchloruré amène une amélioration ; le 1er décembre il n'y a plus d'albumine dans l'urine et l'albumine ne reparaît pas après 2 heures de station debout. Le 2 décembre l'enfant sort de l'hôpital conservant un peu d'œdème de la face, il n'a toujours pas d'albumine dans l'urine. Revu le 7 et le 21 décembre ; l'œdème de la face avait un peu augmenté pas d'albumine dans l'urine ; bonne élimination des chlorures (8 gr. par litre). On verra dans le tableau ci-joint les résultats des examens chimiques du sang. Le taux du cholestérol est absolument normal ; il existe des modifications des protides du sang qui peuvent peut-être

expliquer la persistance de l'œdème malgré la bonne élimination des chlorures.

En résumé, dans ces deux observations, les signes sont bien différents de ceux de la néphrose lipoïdique. On trouve bien des modifications des protides de sang ; mais, comme nous verrons, on peut en rencontrer aussi dans de nombreuses affections où existe une tendance aux œdèmes. Par contre il n'y a pas de troubles du métabolisme des lipides comparable à ceux de la néphrose lipoïdique. Il s'agit donc bien là de deux maladies absolument différentes.

La seule observation où nous ayions noté une association entre les symptômes de la néphrite chronique et ceux de la néphrose lipoïdique peut s'interprêter d'une façon particulière. En effet il s'agit d'une néphrite scarlatineuse survenue chez un enfant qui avait présenté déjà des œdèmes et on pouvait penser à une néphrose lipoïdique ancienne sur laquelle s'était greffée une néphrite. L'examen anatomique confirma cette impression clinique eu montrant des lésions semblables à celle de la néphrose lipoïdique paraissant anciennes et une glomérulo-néphrite qui était certainement de date beaucoup plus récente.

Nous n'avons pas examiné un nombre suffisant de cas pour affirmer que chaque fois qu'on trouve associés les symptômes de ces deux maladies, il s'agit d'une néphrite greffée sur une néphrose ; cependant il suffit que cette éventualité soit possible pour que l'on soit amené à interpréter avec prudence ces cas complexes.

Comme nous l'avons dit, les malades atteints de néphrose lipoïdique, sont très sensibles aux infections ; beaucoup d'ailleurs sont porteurs d'amygdalites chroniques, de lésions pharyngées. Il est possible que des lésions infectueuses des glomérules se développent au cours de l'évolution ; on verrait alors apparaître des hématuries de l'élévation de la tension artérielle, de l'azotémie.

Voici l'observation dont nous venons de parler :

OBSERVATION IX

Nous avons pu observer ce malade dans le service de M. le Dr Hallé, que nous remercions ici d'avoir bien voulu nous autoriser à suivre l'évolution de la maladie et à prélever des pièces d'autopsie.

D. O. Max, garçon de 14 ans, entre à l'hôpital le 20 septembre 1928 pour albuminurie avec œdèmes et état général grave.

Antécédents : rougeole et coqueluche. Depuis 1 an 1/2 a souvent des angines. En mars 1928 eut des douleurs lombaires et de la bouffissure des paupières pendant plusieurs jours. On ne rechercha pas l'albumine. En juin 1928 scarlatine d'intensité moyenne. On constata le quinzième jour une légère albuminurie sans aucun autre signe de néphrite. Il sortit de l'hôpital le quarantième jour conservant de l'œdème des paupières et une albuminurie de 7 à 9 grammes. Depuis l'albuminurie a constamment persisté, et s'est maintenue toujours au même taux, comme l'ont montré de nombreux dosages. Les œdèmes n'étaient pas considérables mais il y avait très souvent de la bouffissure des paupières et parfois de l'œdème des chevilles.

En septembre il est examiné à la consultation de rhinologie à l'hôpital des Enfants-Malades et on constate une affection chronique du cavum. Il entre de nouveau à l'hôpital.

Examen le 20 septembre. — Pâleur très marquée, œdème assez intense intéressant surtout la face. Pas de fièvre. Poumons : quelques râles sous-crépitants aux bases. Appareil cardio-vasculaire : léger éclat du second bruit au foyer pulmonaire ; cœur régulier ; pouls : 85 pulsations par minute ; tension artérielle (Pachon) 15 1/2-9 ; Urine 50 à 600 cm^3 par jour, albumine 7 à 9 grammes par litre. L'examen au microscope du culot de centrifugation donne les résultats suivants : nombreux globules rouges, polynucléaires, cylindres épithéliaux, pas de microbes. Le 12 novembre on fait une numération globulaire qui donne les résultats suivants : globules rouges 2.300.000, globules blancs 16.200.000 ; polynucléaires 71 %. Plusieurs examens chimiques du sang ont montré des modifications tout à fait analogues à celles de la néphrose lipoïdique et de plus une azotémie très

marquée qui s'est accentuée par la suite. Le sérum était très nettement lactescent (voir tableau 9).

L'état général s'est aggravé rapidement et la mort survint le 23 novembre dans le coma urémique.

TABLEAU IX

	24 IX	2 X	8 X	9 X	26 X	10 XI	12 XI
Lipides totaux	—	3,90	9,47	—	—	—	11,86
Cholestérol	—	4,50	3,10	—	—	—	2,25
Rap. $\frac{\text{Cholest.}}{\text{lip. totaux}}$	—	0,32	0,32	—	—	—	0,18
Protides	—	43,7	32,9	—	—	—	34,9
Sérine	—	—	18,60				9,68
Globuline	—	—	13,40	—	—	—	25,22
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{globul.}}$	—	—	1,37	—	—	—	0,38
Urée	1,80	—	1,26	1,20	0,85	1,72	1,53
Chlore du plasma	—	—	—	—	—	—	3,85
Chlore des globules	—	—	—	—	—	—	2,99
Rap. $\frac{\text{glob.}}{\text{plasma}}$	—	—	—	—	—	—	0,77
Na							3,20
Rap. $\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$							1,28

Autopsie

24 heures après la mort.

Ascite libre ; double hydrothorax.

Reins augmentés de volume. Poids 150 gr. et 160 gr.

Décapsulation facile.

Surface semée de taches jaunâtres et de points hémorragiques.

A la coupe : corticale élargie, blanc grisâtre avec glomérules très visibles et nombreux points hémorragiques.

Médullaire rougeâtre, bien distincte.

Foie augmenté de volume.

Rate grosse.

Gros ganglions pré et intertrachéobronchiques et mésentériques.

Examen histologique.

Reins. — Déjà à l'examen au faible grossissement on se rend compte que le parenchyme est le siège de lésions très complexes, les glomérules paraissent très volumineux, on rencontre des zones alternantes de tubes très dilatés et de tubes collabés. Le tissu interstitiel a par places nettemomt proliféré et s'est infiltré de cellules inflammatoires.

Examinées avec plus de détails les lésions se présentent de la façon suivante :

Corpuscules de Malpighi. — La plupart des corpuscules sont énormes, leur structure est complètement bouleversée, les bouquets glomérulaires présentent une prolifération extraordinaire des cellules endothéliales avec fibrose et disparition complète des lumières vasculaires. Ces glomérules ainsi modifiés sont souvent soudés avec les feuillets capsulaires, voire même avec le tissu conjonctif péri-capsulaire. L'épithélium capsulaire lui-même présente des modifications considérables. Il y a prolifération avec tassement des cellules, étranglement de certaines parties capsulaires qui sont transformées en espaces tubuleux souvent remplis de végétations papillaires. En somme c'est l'aspect typique de la *glomérulite infectieuse subaiguë.*

Tubes. — Les altérations des tubes sont extrêmement prononcées, elles intéressent tout particulièrement les tubes contournés ; une partie de ces tubes est dilatée, tapissée par des cellules vacuolaires partiellement dégénérées. Les éléments dégénérés desquament et très souvent la lumière du tube est encombrée de détritus cellulaires. Dans d'autres régions les tubes contournés sont complètement collabés, leur revêtement est constitué par des cellules aplaties, basophiles, nettement différenciées. L'épithélium des anses de Heele présente souvent des phénomènes de nécrose, les pièces intermédiaires sont dilatées, leur lumière est remplie de cylindres granuleux et hyalins.

A l'examen des coupes colorées au Scharlach on constate la présence de corps gras en abondance dans les tubes dilatés, l'infiltration graisseuse atteint à ce niveau des proportions énormes si bien que dans ces coupes aucun détail structural n'est visible.

On trouve beaucoup de graisse dans les cellules du tissu interstitiel de la corticale.

L'examen à la lumière polarisée montre que ces graisses sont en grande partie biréfringentes.

Foie. — Congestion *assez intense*, lésions d'hépatite parenchymateuse avec phénomènes de dégénérescences parcellaires Stéatose assez prononcée,notamment dans la région centro-lobulaire.

Rate. — Corpuscules de Malpighi atrophiques. Pulpe rouge nettement congestionnée avec réaction infectieuse évidente, on y rencontre de nombreux leucocytes et plasmocytes.

Surrénales. — Corticale normale ; ce qui frappe c'est le nombre extrêmement restreint des spongiocytes. Médullaire bien développée.

Corps thyroïde. — Vésicules volumineuses avec cellules aplaties et colloïde très dense, craquelée.

Plusieurs ganglions mésentériques et trachéo-bronchiques présentent des lésions de tuberculose ancienne.

En résumé,l'interrogatoire montrait qu'avant sa scarlatine, l'enfant avait présenté des poussées d'œdème. L'autopsie montra outre la glomérulo-néphrite typique telle qu'on la voit dans la néphrite scarlatineuse, une infiltration très marquée des tubes du rein par des lipoïdes biréfringents, accompagnée d'une sclérose du tissu interstitiel, qui ne pouvait s'expliquer par des lésions datant seulement de quelques mois.

Il s'agissait donc probablement d'une glomérulo-néphrite scarlatineuse greffée sur une néphrose ancienne.

En conclusion,il nous semble que le diagnostic de néphrite avec syndrome de déséquilibre lipido-protidïque demande à être précisé ; il faut distinguer 3 cas différents :

1° Des néphrites-chroniques s'accompagnant de modifications analogues à celles de la néphrose lipoïdique, sans qu'on puisse savoir la raison de cette association.

C'est à ces types que nous réserverons uniquement le nom de néphrite avec déséquilibre lipido-protidique.

2° Des néphroses lipoïdiques vraies, évoluant vers l'atrophie rénale néphrotique et s'accompagnant alors d'élévation de l'urée sanguine.

3° Des néphroses lipoïdiques vraies, compliquées de glomérulo-néphrite infectieuse surajoutée.

Nous pouvons maintenant comprendre comment plusieurs auteurs ayant eu l'occasion d'examiner certains de ces cas complexes, en sont arrivés à nier l'individualité de la néphrose lipoïdique.

Dyke a décrit 6 cas qu'il considère comme des cas de mal de Bright chronique, avec œdème. En réalité, l'examen montre qu'ils comprennent :

Des néphrites chroniques glomérulaires ;

Des maladies amyloïdes ;

Des néphroses lipoïdiques vraies.

Il se refuse à distinguer ces différentes formes, parce qu'il a trouvé toujours des lésions glomérulaires.

Mais ces lésions glomérulaires n'ont rien de comparable les unes aux autres, dans ces divers cas.

CHAPITRE II

LES ŒDÈMES AVEC DÉSÉQUILIBRE LIPIDO-PROTIDIQUE D'ORIGINE ALIMENTAIRE

L'insuffisance d'éléments azotés dans l'alimentation peut amener un syndrome particulier qui a bien des points communs avec celui de la néphrose lipoïdique.

Les œdèmes de famine ont été signalés à diverses reprises (Marcel Labbé).

Au cours de la guerre de 1914, de nombreux cas en ont été signalés, surtout en Allemagne et en Autriche.

Falta, dans les œdèmes d'inanition observés pendant la guerre, a constaté une diminution des protides du plasma. Kohman et Denton ont obtenu expérimentalement chez l'animal, avec une alimentation pauvre en protides (carottes) des œdèmes qui ont disparu en ajoutant de la caséine aux aliments.

Les expériences d'Abderhalden et Samuely ont démontré que le jeûne amène une diminution des protides totaux du sérum. Ils ont fait jeûner des chevaux. Les protides sont tombées au bout de 10 jours de jeûne, de 88 à 78 grammes par litre dans un cas et de 80 gr. 2 à 70 grammes par litre dans un autre. Chez les animaux jeunes et chez les enfants, beaucoup plus sensibles à la carence azotée, il se produit beaucoup plus facilement un abaissement des protides totaux.

Mme Erna Lévy a signalé récemment chez un enfant de 2 ans 1/2 un abaissement des protides totaux à 55 gr. 87 à la suite de troubles digestifs. L'association de la chute des protides du plasma avec l'inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$

et avec des œdèmes a été signalée dans une observation de MM. Ribadeau-Dumas, Mathieu et Max Lévy.

A la suite d'un régime hydro-carboné exclusif très longtemps prolongé institué chez un enfant qui présentait des troubles digestifs depuis l'âge de 6 mois, ces auteurs ont observé, chez un enfant de 3 ans, l'apparition d'un œdème très marqué avec diminution des protides totaux, et inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$.

Dans l'œdème des vagabonds, qu'il faut probablement rapprocher de l'œdème de famine, Gowerts a signalé une diminution des protides du plasma.

Augmentation de la lipémie dans l'inanition — Elle a été signalée par différents auteurs (voir Joel). Enfin, Vandorfy, cite aussi également une observation d'œdème chez un enfant qu'il attribue à des troubles alimentaires ; il n'y avait aucun signe de lésion rénale et il a revu l'enfant pendant deux ans consécutifs sans que jamais il se produisit de nouveaux troubles.

En résumé, dans l'inanition certains auteurs ont observé des œdèmes et des modifications des protides du plasma ; d'autres ont observé de l'hypercholestérolémie. Aucun n'a recherché à la fois tous ces troubles.

Nous avons eu l'occasion d'observer un enfant de 3 ans, atteint d'un œdème très marqué, qui nous semble rentrer dans le cadre des œdèmes par carence azotée ; nous avons observé au complet chez lui le syndrome de déséquilibre lipido-protidique.

Nous remarquons dans notre cas, l'abaissement marqué du métabolisme basal et les signes d'hypothyroïdie. Faut-il attribuer à l'insuffisance thyroïdienne un rôle dans la plus grande difficulté d'utilisation des protides amenant une plus grande facilité de production du syndrome de carence azotée. Déjà Eppinger, dans les œdèmes de guerre avec fonction

rénale normale, attribuait un rôle au corps thyroïde ; signalons que Pohle attribue ce même rôle à l'hypophyse.

Voici l'observation :

OBSERVATION X

Nous avons observé ce malade dans le service de notre maître le Dr Apert.

G..., garçon de 4 ans.

Antécédents personnels : bronchite à l'âge de 2 mois 1/2 ; entérite à l'âge de 2 ans, ensuite scarlatine et varicelle. Pendant la scarlatine, il n'y eut aucune complication rénale. Cet enfant ne mangeait depuis son sevrage presque pas de viande ni de poisson. Il ne prenait de l'un ou de l'autre qu'une fois par semaine. Le régime ne comportait que peu d'albumines végétales ; haricots, pois, lentilles. Les pommes de terre formaient le fond de son alimentation ; il en prenait tous les jours à chaque repas, avec du pain et des légumes verts.

Histoire de la maladie. — Le 28 octobre 1928, l'enfant qui paraissait en très bonne santé eut brusquement de l'œdème des paupières ; il n'avait aucun malaise et son état n'inspirait aucune inquiétude. Progressivement, les jours suivants, l'œdème se généralisa, intéressant d'abord les mollets puis tout le reste du corps. L'enfant fut aussitôt mis au régime lacté qui n'amena aucune modification de son état.

Examen du malade le 3 novembre 1928, date de son entrée à l'hôpital :

Il présente une anasarque : la face, les paupières, les membres inférieurs sont tuméfiés et déformés ; il y a même un léger œdème des membres supérieurs ; l'abdomen est augmenté de volume il y a un peu de matité dans les flancs, matité qui se modifie suivant la position du malade ; il y a donc un ascite libre, quoique assez peu abondante : il n'y a pas de signe d'hydrothorax L'examen des poumons ne montre que quelques râles de bronchite ; il n'a pas de fièvre et l'état général est satisfai-

sant. L'œdème a le même aspect que celui de la néphrose lipoïdique ; aussi fûmes-nous très surpris de ne trouver aucune modification pathologique par l'examen de l'urine.

TABLEAU X

	15 XI	29 XI
Lipides totaux	—	—
Cholestérol	3,00	1,28
Rap. $\frac{\text{cholest.}}{\text{lip. tot.}}$	—	—
Protides totaux	43,7	—
Sérine	22,3	—
Globuline	21,4	—
Rap. $\frac{\text{sérine}}{\text{glob.}}$	1,04	—
Cl du plasma	3,45	3,50
Cl glob.	—	—
Rap. $\frac{\text{Cl glob.}}{\text{Cl plasma}}$	—	—
Na	3,70	—
$\frac{\text{Na}}{\text{Cl}}$	1,64	—

L'urine est claire ; elle est peu abondante : 200 cc. par 24 h. au microscope on ne trouve pas d'éléments figurés, pas de cylindres, il n'y a d'ailleurs pas de culot après centrifugation. L'urine ne contient pas d'albumine. Le poids est de 16 kgr. 250. Pendant deux jours, nous maintenons le malade au régime lacté : l'œdème persiste. A partir du 4 novembre on donne un régime varié comprenant une quantité abondante de viande. Dès le 6 novembre la diurèse remonte progressivement ; le 8, elle atteint 750 cc. et le poids descend à 16 kilogrammes. L'élimination de chlorure de sodium est très abondante : 9 gr. 80 par litre. Le 9 on trouve 6 grammes de chlorure par litre ; le 12 il existe une véritable polyurie : 1500 cc., puis ensuite la diurèse diminue progressivement et se fixe à 500 cc. à partir du 14. Dès le 13 novembre le poids était descendu à 13 kgr. 500 ; l'œdème avait complètement disparu. Le 16 il y avait encore 7 gr. 02 de chlorures par litre d'urine. Les 17, 18 et 19 novembre, on donne

en plus de l'alimentation précédente 6 grammes de sel par jour ; le poids remonte à 14 kgr. 150, l'œdème ne se reproduit pas ; le 19 l'enfant sort de l'hôpital en bon état. Cependant il restait pâle et sa mère nous apprend alors qu'il a toujours été lent de mouvements, quoique intelligent. Il avait souvent les extrêmités froides et la peau sèche, Devant ces signes d'hypothyroïdie, on fit un métabolisme basal qui fut nettement abaissé (— 22 0/0).

On prescrivit alors 0 gr. 05 de corps thyroïde pendant des séries de 10 jours interrompus pàr 10 jours de repos. En même temps on conseilla de continuer un régime varié, aussi que la viande hachée. Nous avons revu régulièrement cet enfant tous les 8 jours depuis sa sortie de l'hôpital jusqu'au 17 janvier. Le 29 novembre il reste dans le même état, sans œdème, l'urine contient 10 grammes de chlorures par litre, pas d'albumine. Le 7 décembre l'enfant a meilleure mine, san poids est de 14 kgr. 100, il n'a pas trace d'œdème, sa peau est moins sèche, ses extrémités restent froides ; le 20 décembre, l'enfant est toujours en excellent état ; le poids est de 14 kgr. 250 ; il n'a pas d'albumine dans l'urine. Le 17 janvier enfin, l'état est toujours le même.

En résumé, nous avons observé un syndrome d'œdème accompagné de signes d'hypothyroïdie et de modifications des lipides et des protides du sang ; laguérison s'est produite rapidement en donnant de la viande en quantité abondante à cet enfant qui en avait toujours été privé. En même temps le taux des lipides du sang et des protides était redevenu absolument normal. Il n'y a jamais eu aucun signe d'atteinte rénale et l'urine était normale. Le taux de l'urée sanguine est resté normal également et depuis jamais nous n'avons trouvé ni albumine, ni cylindres, ni éléments figurés d'aucune sorte dans l'urine. Il s'agit donc bien d'un œdème par carence azotée qui s'est accompagné des mêmes troubles du métabolisme que les œdèmes de la néphrose lipoïdique.

TROISIÈME PARTIE

EXPÉRIMENTATION. PATHOGÉNIE DE LA NÉPHROSE LIPOIDIQUE

CHAPITRE PREMIER

L'INFILTRATION LIPIDIQUE DU REIN DANS L'EXPÉRIMENTATION

On a pu reproduire chez les animaux des lésions analogues à celles de la néphrose lipoïdique par trois méthodes :

Intoxication par des substances nocives pour le rein ;

Administration de hautes doses de cholestériol ;

Emploi simultané des deux procédés.

1° *Néphrite toxique expérimentale avec infiltration lipidique des cellules du rein.* — Suzuki a pu obtenir par l'urane un rein atrophique tubulaire ayant l'aspect du rein atrophique néphrotique.

Wichert, Jakowleva et Postpeloff ont intoxiqué des animaux par le sublimé, la cantharidine, l'urane. Dans tous les cas ils ont obtenu les mêmes altérations rénales. Mais chez les animaux intoxiqués par le sublimé, ils ont obtenu une hyper-cholestérinémie et une hydrémie plus grande, quelle que soit la quantité de liquide absorbée.

En réalité ces néphrites toxiques n'ont que de lointains rapports avec la néphrose lipoïdique, en particulier le syn-

drome humoral manque. Il s'agit plutôt de néphrite avec infiltration de lipides.

2° *Maladie cholestérinique expérimentale.* — On obtient des lésions rénales qui se rapprochent beaucoup plus de celles que l'on observe chez l'homme en nourrissant des animaux, surtout des herbivores, avec du cholestérol dissout dans l'huile.

Bailey nourrit des lapins avec des lipides, du cholestérol et du jaune d'œuf. Il obtient des lésions du rein.

Schönheimer obtient avec de l'huile cholestérinée les mêmes résultats, mais seulement en employant de hautes doses de façon prolongée.

Chuma et Schönheimer obtiennent avec la lanoline, produit riche en cholestérol, des résultats beaucoup plus rapides avec des doses plus faibles. Les lésions rénales obtenues sont très voisines de celles de la néphrose lipoïdique :

Aspect macroscopique. — Les reins sont augmentés de volume. On y voit de petites rétractions à la surface. Les altérations siègent surtout à la limite cortico-médullaire, sont disposées en bandelettes radiaires entre lesquelles se trouvent des segments sains.

Lésions histologiques. — Infiltrations des cellules épithéliales par des lipoïdes biréfringents. Les cellules peuvent être détruites à la suite de cette infiltration. Les glomérules sont toujours conservés, légèrement infiltrés de graisse. L'espace capsulaire est généralement dilaté.

Ignatowski donne à de jeunes lapins, en plus du régime habituel, du jaune d'œuf et du lait en abondance. Il constate de l'albuminurie, de l'ascite et des lésions de différents organes. L'albuminurie et l'ascite ne surviennent pas chez des animaux témoins mis au lait, sans jaune d'œuf.

Dans les reins se produit une infiltration graisseuse de beaucoup de cellules des canalicules.

L'auteur constate de plus une artério-sclérose, une cirrhose hépatique débutante, une hypertrophie de la corticale

surrénale, une hyperplasie des cellules de la pulpe de la rate.

Löwenthal en nourrissant des omnivores avec du cholestérol obtient, outre les lésions rénales, de l'athérome ayant la même localisation que chez l'homme dans la néphrose lipoïdique, de l'hypercholestérolémie et de l'hypertension. Les lésions artérielles sont néanmoins beaucoup plus fréquentes et beaucoup plus précoces que celles de la néphrose lipoïdique humaine. L'hypertension artérielle ne serait pas pour Löwenthal un élément de différenciation aussi nette qu'on pourrait le croire. En effet si chez l'homme on ne constate pas d'hypertension dans la néphrose lipoïdique, chez l'animal l'hypertension disparaît dès que l'hypercholestérolémie a atteint des chiffres élevés.

Dewey a obtenu une infiltration de cholestérol des épithéliums rénaux par une méthode différente : injection dans les veines et dans le péritoine d'une solution de cholestérol.

Dans ces diverses expériences une hypercholestérolémie prolongée a toujours produit une infiltration lipoïdique des épithéliums des reins et des lésions artérielles ; mais malgré celà la maladie cholestérinique du lapin diffère notablement de la néphrose lipoïdique de l'homme. Certains symptômes, comme l'hypertension et l'arcus corneae ne se rencontrent que chez l'animal.

De plus l'évolution clinique n'est nullement comparable dans les deux cas ; on ne trouve pas de modifications des albumines du sang (Grossmann) et surtout pas d'œdème.

3° *Méthodes utilisant à la fois des substances toxiques pour le rein et l'alimentation riche en cholestérol.* — On a des résultats qui s'éloignent encore plus de la néphrose lipoïdique humaine.

Bing, Heckscher et Jessen injectent chez des lapins, pendant une longue période de temps (40 à 60 injections s'étageant sur une période de 2 à 3 mois) des substances toxiques pour le rein (acétate d'urane, phosphore, chromate de potasse). Ils observent une légère albuminurie, mais aucune augmen-

tation des lipides totaux et du cholestérol du plasma. Chez des animaux soumis en plus à des saignées, ils ont trouvé une augmentation des lipides totaux et du cholestérol ; ils en concluent que l'augmentation de la lipémie est en rapport avec la diminution des albumines du sang.

Esposito obtient les mêmes résultats chez des chiens et des lapins chez lesquels il provoque une anémie expérimentale progressive par des injections d'acétate de plomb, de toluylène diamine, de saponine et de benzol.

Wacker, Hueck provoquent une infiltration lipoïdique du tissu des herbivores en les alimentant avec du cholestérol.

Gross et Genck ont obtenu des résultats analogues à ceux de Bing, Heckscher et Jessen au moyen de l'acétate d'urane; ils provoquent ainsi une élimination de lipoïdes biréfringents par l'urine.

Weltmann et Biach nourrissent des lapins avec 1 gramme de cholestérol pendant 25 jours, et donnent du nitrate d'urane pendant les 7 derniers jours.

Chalatow a fait des expériences analogues.

CHAPITRE II

PATHOGÉNIE DE L'ŒDÈME DE LA NÉPHROSE LIPOIDIQUE

Sans vouloir traiter d'une façon générale la question de l'œdème, nous devons dire un mot des différentes théories qui ont pu être données à ce sujet avant d'examiner le cas particulier de l'œdème dans la néphrose lipoïdique.

On peut classer ces théories en 4 groupes :

Théories rénales.
Théories sanguines.
Théories vasculaires.
Théories tissulaires.

1° *Théorie rénale.*

Elle invoque comme cause de l'œdème la rétention des chlorures par suite de l'élévation de leur seuil d'excrétion. Il y a dans un premier stade, chlorurémie et hydrémie avec déjà augmentation de poids, dans un deuxième stade, l'œdème se constitue. Cette théorie a été solidement établie par les travaux classiques de Widal, Lemierre, Javal, Pasteur-Vallery-Radot. Mais elle a été établie dans les néphrites. Nous ne croyons pas qu'elle soit valable pour la néphrose lipoïdique.

Contre elle, on peut ici invoquer :

1° L'évolution de la chlorémie au cours de l'épreuve de déchloruration et de chloruration (voir plus haut) ;

2° L'existence d'un syndrome d'œdème, absolument semblable, accompagné du même déséquilibre lipido-proti-

dique sans aucun signe de lésion rénale et à l'origine duquel on trouve une cause alimentaire ou l'inanition ;

3° Dans la néphrose lipoïdique l'atteinte des glomérules du rein est toujours très légère et secondaire. Hors il est difficile d'attribuer la rétention des chlorures à une lésion localisée au tube contourné si l'on admet les conceptions physiologiques actuelles. D'ailleurs, dans aucun des autres types de néphropathie parenchymateuse on ne trouve d'œdème (intoxication par le sublimé par exemple).

2° *Théories sanguines.*

La cause de l'œdème devrait être recherchée pour certains auteurs dans l'augmentation de la lipémie, pour d'autres dans les modifications des protides du sang.

La lipémie peut exister dans beaucoup d'autres maladies que la néphrose lipoïdique, et elle ne s'accompagne pas d'œdème (lipémie diabétique, lipémie de la maladie de Niemann-Pick, lipémie des ictères). Cette théorie a été mise en avant par Fahr. Rappelons que, dans la néphrose lipoïdique, il n'existe pas de parallélisme, entre l'évolution de l'œdème et celle de la lipémie.

Les modifications des protides du sérum semblent jouer au contraire un rôle important dans la pathogénie des œdèmes de la néphrose lipoïdique. Nous reprendrons plus loin la discussion de cette théorie, et nous verrons comment le rôle des chlorures loin d'être incompatible avec le rôle des albumines, en est le complément indispensable.

3° *Théories vasculaires.*

Dans la néphrite aiguë avec œdème, plusieurs auteurs, en particulier Fahr, pensent qu'il y a comme cause adjuvante, outre l'imperméabilité rénale, des lésions vasculaires, qui favorisent la production de l'œdème. Dans la néphrose

lipoïdique, Fahr attribue un rôle prépondérant à ces lésions vasculaires, qui ne seraient d'ailleurs pas les mêmes. Elles seraient en rapport étroit pour cet auteur avec l'hypercholestérolémie ; mais ce sont là uniquement des hypothèses, que Fahr n'a d'ailleurs pas pu vérifier, dans sesrecherches anatomo-pathologiques.

Conheim, Sénator pensent qu'il y a dans les œdèmes du mal de Bright, une lésion inflammatoire des parois des capillaires. Volhard pense que les capillaires ont une perméabilité augmentée de leurs parois, due à une substance provenant de la dégénérescence de l'épithélium rénal dans les néphroses lipoïdiques. De nombreux auteurs ont admis des altérations des capillaires (Fahr, Ruznyak, Linder, Lundsgaard, Van Slyke et Stilmann, Ascoli, Schlayer, Eppinger) dans la néphrose lipoïdique.

4° *Théories tissulaires.*

De nombreux auteurs ont soutenu avec des arguments divers que la première cause de l'œdème était une modification des tissus. L'œdème ne se produit pas en réalité par un gonflement des cellules même du tissu conjonctif, mais bien par un épanchement des liquides dans les espaces interstitiels. Ce fait est déjà en contradiction avec beaucoup des théories qui invoquent à la base de l'œdème, une lésion même des cellules des tissus.

Martin Fischer, attribue à une acidification des protoplasmes des cellules une part importante dans la production des œdèmes.

Meyer et Schaeffer attribuent également un rôle à l'imbibition des protoplasmes, due à une modification du rapport lipocytique. Il est certain que dans la néphrose lipoïdique il existe une proportion élevée de cholestérol dans le sang, mais nous avons vu que son rapport aux graisses neutres n'est pas modifié. De plus rien ne permet d'affirmer qu'il

en est de même dans les tissus : seul le rein présente une infiltration constituée par les éthers du cholestérol.

Schade et Menschel ont soutenu aussi une théorie d'imbibition des tissus. La théorie d'Aldrich sur l'hydrophilie est analogue. Nous ne discuterons pas en détail toutes ces conceptions qui ont été avancées pour expliquer l'œdème en général, qui d'ailleurs restent très insuffisamment étayées par les faits. Nous mentionnerons plus particulièrement quelques théories qui s'appliquent spécialement à la néphrose lipoïdique.

Munk attribue à une modification de l'état colloïdal des lipides et des protides des tissus la tendance aux œdèmes.

Villa suppose que les protides des tissus sont plus hydrophiles à cause des modifications de leur état et de l'augmentation du cholestérol du proto plasma.

D'après la théorie d'Elwyn admise aussi par Bennett, Davies et Dodds l'organisme chercherait à compenser la perte d'albumine en augmentant le volume du sang ce qui causerait secondairement un passage d'eau dans les tissus.

Le point commun à toutes ces théories est qu'elles restent absolument hypothétiques et que leurs auteurs n'invoquent aucun fait probant à leur appui. Il est possible qu'elles contiennent une part de vérité, mais on ne peut rien dire de plus à l'heure actuelle.

Par conséquent, deux théories seulement, la théorie rénale et la théorie sanguine méritent dans l'état actuel de nos connaissances de retenir l'attention.

Comme la théorie rénale, pour les raisons que nous avons données, ne nous semble pas pouvoir s'appliquer à la néphrose lipoïdique pure, il nous reste à discuter que la théorie sanguine.

Déjà les faits cliniques parlent en faveur de celle-ci. En effet, comme nous l'avons vu dans le courant de ce travail, on rencontre un type d'œdème bien spécial accompagné d'un syndrome de déséquilibre lipido-protidique, non seule-

ment dans certaines formes de mal de Bright mais encore dans l'inanition et les troubles alimentaires de l'enfant consécutifs à l'insuffisance de protides dans la ration.

Est-ce la lipémie qu'il faut mettre en avant pour expliquer ces œdèmes? Ou bien les modifications des protides du sang sont-elles en cause? C'est ce que nous allons discuter maintenant.

Rôle des lipides.

Nous avons vu déjà que le taux des lipides du sérum dans la néphrose lipoïdique n'est nullement parallèle à l'importance des œdèmes, malgré ce que quelques auteurs ont avancé. De plus, on trouve bien des lipémies pathologiques sans œdème (diabète, maladies de Niemann-Pick) en particulier, citons le cas décrit par Joël d'une lipémie de cause inconnue et dans laquelle le taux des lipides du sang a atteint le chiffre le plus haut que l'on ait jamais rencontré en pathologie ; non seulement il n'y avait pas d'œdèmes, mais il n'y avait aucune tendance à la rétention de l'eau et des chlorures. Par contre, nous avons eu l'occasion d'observer un cas d'œdème d'origine hépatique dont l'observation sera publiée ultérieurement. Il s'agissait d'un malade, atteint d'un adéno-cancer avec cirrhose du foie chez lequel nous avons vérifié à l'autopsie la nature des lésions hépatiques, en même temps que nous constations l'absence de lésions rénales. Voici les chiffres que nous ont donné les dosages des lipides et des protides du sang.

Lipides totaux : 3 gr. 10
Cholestérol : 0 gr. 68
Protides totaux : 59 gr. 10
Sérum-albumine : 28 gr. 10
Globuline : 31 gr. 0

Rapport $\frac{\text{Albumines}}{\text{Globulines}}$: 0 gr. 90

Urée : 0 gr. 17

Il y avait donc une diminution nette du taux des lipides du sérum et par contre un trouble de l'équilibre des protides analogue à celui de la néphrose lipoïdique. C'est donc du côté des modifications des protides que nous devons chercher l'explication des œdèmes.

Rôle des modifications des protides du sang dans l'œdème.

On trouve non seulement dans certains œdèmes hépatiques comme nous venons de le dire, mais encore chez bien d'autres malades, des modifications des protides analogues à celles de la néphrose lipoïdique, mais non accompagnées des modifications des lipides.

Dans la pneumonie, il y a une diminution des protides totaux, en même temps qu'une rétention des chlorures et de l'eau.

Dans l'eczéma des nourrissons, une série de travaux récents de MM. Ribadeau-Dumas, Cathala et Max Lévy, ont montré une diminution des protides totaux, une inversion du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$. Or, on sait la tendance à faire de l'œdème qui existe chez tous les eczémateux ; ces faits se trouvent étudiés dans la thèse récente de Mme Erna Levy.

Dans différentes maladies aiguës fébriles, on note la diminution des protides et l'augmentation du fibrinogène coïncidant avec la rétention d'eau et de chlorures (scarlatine, fièvre typhoïde).

Nous-mêmes, dans une série de néphrites chroniques ou aiguës, observées chez des enfants et dont on trouvera plus haut les observations, avons trouvé des modifications des protides du sang de même type, associées à des œdèmes. Il ne s'agissait nullement dans ces cas de néphroses lipoïdiques. Le taux du cholestérol et des lipides totaux, était parfois un peu élevé, mais souvent il était normal.

Nous ne voulons pas dire cependant que l'œdème des

néphrites est toujours dû à des modifications des protides du sang, nous croyons au contraire qu'il reconnaît le plus souvent comme cause une rétention des chlorures comme les travaux de Widal et de ses collaborateurs l'ont démontré. D'ailleurs dans ces cas, en particulier dans les néphrites aguës, on a noté souvent au contraire une augmentation des protides du sérum.

Mécanisme de l'action des protides du sang dans la pathogénie des œdèmes. Tension osmotique dite des protéines.

En 1896, Starling a réalisé une expérience restée classique et qui est à la base de cette théorie. Il a créé un œdème artificiel en injectant dans la patte postérieure d'un chien une solution de chlorure de sodium légèrement hypertonique. Il a perfusé ensuite les 2 membres à l'aide de sang défibriné sous une pression constante. Après une vingtaine de passages le sang qui avait circulé à travers la patte intacte n'était pas modifié, alors que celui qui avait traversé la patte œdématiée s'était dilué et avait absorbé une grande partie de l'œdème. Starling attribua ce phénomène à une force d'attraction exercée par les protides du plasma sur l'eau. Pour le prouver, il reproduisit *in vitro* au moyen d'un osmomètre, ce passage de l'eau d'une solution hypertonique vers le sérum sanguin.

Epstein, dans des travaux nombreux sur la néphrose lipoïdique où il montra la constance des modifications des protides du sang dans cette maladie, édifia une théorie de l'œdème sur cette base.

Normalement, les échanges de liquides entre le tissu interstitiel et les tissus se feraient pour cet auteur sous l'influence de l'antagonisme de deux forces : la pression positive des capillaires et la pression osmotique dite des protéides. L'œdème pourrait être du, soit à la diminution de la pression dans les capillaires (insuffisance cardiaque), soit à la diminution de la pression osmotique des protéines

(hypo-protidémie) sur-tout marquée dans la néphrose lipoïdique.

Govaerts apporte à l'appui de cette théorie des recherches osmométriques sur le sérum des malades atteints d'œdèmes. D'après lui, les choses se passent comme si : 1 gr. % d'albumine, donnait une pression de 7 cm. 54 d'eau et 1 gr. % de globulines une pression de 1 cm. 95. On s'explique donc, non seulement que la teneur diminuée en protides totaux amène une diminution de la pression osmotique dite des protéines, mais encore que l'abaissement du quotient $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$ soit un facteur important dans la production de l'œdème. Or, dans aucune maladie on ne voit ces modifications se produire avec autant d'intensité que dans la néphrose lipoïdique et dans aucune autre non plus on ne voit des œdèmes aussi marqués.

En réalité, si ces faits sont exacts (et les quelques mesures de tensions osmotiques que nous avons faites sur nos malades nous ont-donné le même résultat) leur interprétation ne doit pas être celle qu'à donnée Starling. Comme le dit Govaerts dans son rapport au Congrès de médecine de 1927, les biochimistes modernes (Sörensen, Loeb) ont montré que les solutions de protides ne sont pas des suspensions colloïdales obéissant à des lois spéciales (tension osmotique dite des protéines en particulier) mais en réalité, des solutions véritables, ionisées, régies par les lois générales de la chimie. Ce qui explique l'apparente attraction qu'exercent les solutions de protéides sur les solutions salines est un véritable équilibre ionique. Le seul point spécial est que la molécule des protides, ionisée et combinée avec les anions ou les cations minéraux, ne diffuse pas à travers les membranes semi perméables comme les éléments minéraux. La répartition des éléments minéraux est régie par une loi mathématique fixée par Donnan.

La molécule des protides se comporte comme un acide au-dessus d'un pH déterminé variable avec le protide con-

sidéré. Ce pH caractérise le point iso-électrique du protide. Au-dessous du point iso-électrique la molécule de protide se comporte au contraire comme une base.

Dans le sérum sanguin, le pH est toujours bien supérieur à celui qui correspond au point iso-électrique de la sérum-albumine et de la globuline. Par conséquent les protides du sang se comportent dans l'organisme comme des bases et s'unissent aux cations et en particulier au plus abondant de tous, le sodium.

Si l'on considère la paroi des capillaires comme jouant le rôle d'une membrane semi-perméable on peut admettre qu'il se produit entre les liquides interstitiels et le plasma, un équilibre de Donnan.

D'un autre côté, le taux du chlore et du sodium du sang est maintenu par le mécauisme du seuil rénal (Ambard).

On comprend donc que l'œdème se produise par modification de l'équilibre de Donnan dans deux cas différents.

Dans les néphrites, l'élévation du seuil augmente la teneur du plasma en sodium, en particulier, et diminue par conséquent l'appel de sodium et d'eau des tissus vers le plasma.

Dans les néphroses lipoïdiques, la diminution du taux des albumines du plasma modifie l'équilibre de Donnan dans le même sens, sans qu'il soit besoin d'invoquer une imperméabilité du rein au chlorure.

Dans les 2 cas, par conséquent, le chlorure de sodium est maintenu dans les tissus et ne s'élimine pas par l'urine : Dans les 2 cas également, l'administration de chlorure de sodium augmente les œdèmes, mais dans la néphrose lipoïdique, l'influence de la déchloruration est beaucoup moins nette que dans le cas de la néphrite, car elle n'agit pas sur les modifications des protides du plasma.

Les faits récemment publiés par Grabar et Weill, ne font que confirmer cette interprétation. En effet, ces auteurs ont observé en ajoutant du chlorure de sodium, du bicarbonate de soude, à un sérum déterminé, une chute de la pression osmotique dite des protéines. De même Blum et Grabar, en

donnant à des malades appauvris en chlore et en sodium du chlorure de sodium ou du bicarbonate de soude, ont vu s'abaisser chez eux la pression osmotique.

Les discussions qui se sont élevées sur le rôle respectif du chlore et du sodium dans la production des œdèmes peuvent s'interpréter également de la façon suivante :

Il semble bien que ce soit le sodium qui joue le rôle prépondérant puisque c'est lui qui se combine aux protides du plasma, mais le rôle du chlore ne peut être nié puisque le sodium se trouve pour la plus grande partie combiné au chlore, aussi bien dans le plasma que dans les liquides interstitiels : l'équilibre de Donnan se produit donc surtout entre les protides du plasma, le chlorure de sodium du plasma et des liquides interstitiels.

On comprend donc pourquoi Widal et Cottoni ont constaté qu'en créant des œdèmes avec le bicarbonate de soude on élevait le taux du chlore du plasma.

Néanmoins, les autres éléments minéraux qui se trouvent dans les liquides de l'organisme interviennent aussi dans cet équilibre, quoique d'une façon beaucoup moins active, parce que leur proportion est infiniment plus faible.

La composition des liquides interstitiels devra aussi entrer en ligne de compte. Néanmoins, en ce qui concerne la néphrose lipoïdique, nous avons vu qu'ils étaient très pauvres en albumine et très riches en chlorure de sodium ; donc ces conditions se rapprochent de celles des expériences *in vitro* de Govaerts.

Mais cette théorie ne suffit pas à tout expliquer. En effet, on voit dans la néphrose lipoïdique les œdèmes diminuer, parfois même disparaître, alors que l'apport alimentaire en chlorure de sodium reste le même et que les protides du plasma ne subissent aucune variation.

Dans un autre ordre d'idées, on ne s'explique pas non plus pourquoi, comme nous l'avons déjà dit, la localisation de l'œdème varie au cours de l'évolution de la maladie.

Govaerts admet que les malades présentant une diminu-

tion des protides du plasma ont une aptitude à faire de l'œdème, mais que l'œdème ne se produit que quand l'organisme se trouve dans un état d'hydratation suffisante. Néanmoins, ce point reste très obscur, étant donné que c'est sans aucune modification de l'apport alimentaire en eau et en sel que se produit parfois une augmentation des œdèmes. En particulier, da Silva Mello a observé ce fait et invoque pour l'expliquer une hypothétique formation d'eau dans l'organisme.

Quant aux localisations de l'œdème peut-être peuvent-elles s'expliquer suivant les cas, soit par des conditions anatomiques spéciales aux régions où se font spécialement les œdèmes, soit aussi par des modifications se produisant aux points où l'œdème existe depuis longtemps, ce qui lui donne une tendance à se reproduire aux mêmes endroits.

Linder a invoqué une diminution de l'élasticité de tissus.

Au cours d'une autopsie qu'il nous avait autorisé à pratiquer chez un malade de son service (observation 9) à l'Hôpital des Enfants-Malades, M. le Dr Hallé nous a fait remarquer un épaississement du péritoine pariétal, coïncidant avec l'ascite et qui montrait qu'il se produit bien au niveau de certaines séreuses des modifications de structure, au cours des épanchements non inflammatoires.

CHAPITRE III

PATHOGÉNIE DES AUTRES SYMPTOMES

1. Lipémie.

Elle semble différente de celle des autres lipémies pathologiques dont on a cherché parfois à la rapprocher. Un trouble du métabolisme des hydrates de carbone n'est pas en cause comme dans la lipémie diabétique. La glycémie est toujours normale, il n'y a jamais de glycosurie. Il faut donc la distinguer nettement des lipémies des diabétiques, bien qu'elles puissent entraîner une infiltration du rein par les lipoïdes. Il en est probablement de même des lipémies que l'on peut observer dans la maladie de Basedow et dans le myxœdème (Epstein) ; cet auteur considère pourtant la lipémie du myxœdème comme une preuve de l'origine thyroïdienne de la néphrose lipoïdique.

La lipémie des ictères est ausssi de nature différente ainsi que celle du xanthome et ainsi que la lipémie essentielle signalée par Joël.

En réalité, nous ne savons pas la véritable cause de ce trouble dans la néphrose lipoïdique. On a voulu l'expliquer soit par des théories générales invoquant un trouble du métabolisme, soit par un trouble du fonctionnement d'un organe déterminé.

Théories générales. — Munk pense qu'elle est due à une modification de l'état physico-chimique de tous les lipoïdes de l'organisme.

Théories invoquant la lésion d'un organe déterminé. — Le foie joue un rôle certain dans le métabolisme des lipides, mais les lésions qu'il peut présenter sont trop inconstantes et trop variables pour qu'on puisse leur attribuer une signification.

Le système réticulo-endothélial ne présente pas comme dans la maladie de Niemann-Pick d'infiltration graisseuse (cellules de Kuppffer, rate, moelle des os) comme le montrent les autopsies de Löwenthal et les nôtres.

Le rôle du rein semble peu probable et son infiltration lipoïdique est vraisemblablement secondaire à la lipémie.

2. Pathogénie des modifications des protides du plasma.

Elle n'est pas plus élucidée que celle de la lipémie. On a invoqué pour l'expliquer des troubles du métabolisme général, mais sans apporter aucune preuve.

Hertzfeld et Klinger, pensent qu'il y a une destruction exagérée des cellules de l'organisme. Leur premier produit de désintégration serait d'abord le fibrinogène dont la molécule est très grosse. Celui-ci, s'hydrolyserait ensuite progressivement pour donner des molécules de plus en plus petites c'est-à-dire les globulines, puis les albumines.

Kollert et Starlinger adoptent la même théorie ; ils donnent comme argument l'existence d'amaigrissement au cours de la néphrose lipoïdique, ce qui prouverait une destruction cellulaire. Il en serait de même dans tous les cas où l'on constate les mêmes modifications des protides du sang (lésions du foie, pneumonie).

Munk invoque un processus contraire. Ce serait la sérum albumine, qui se transformerait d'abord en globuline, puis en fibrinogène ; ces 3 corps ne différeraient que par la grosseur de leurs particules dans leurs solutions colloïdales.

3. Pathogénie de l'albuminurie.

Théorie rénale. — La lésion rénale serait la cause de l'albuminurie pour la plupart des auteurs depuis Bright.

Plus récemment, on a édifié de très nombreuses *théories extra-rénales.*

Munk, Epstein invoquent une élimination active par le rein des albumines du sérum. Celles-ci se comporteraient comme des corps étrangers, parce que leur état colloïdal serait modifié.

Munk, Bennett et Flockenhaus ont pratiqué chez des chiens le lavage du rein avec une solution de Ringer. Il s'est produit alors une albuminurie légère et passagère ; ils ont fait ensuite passer un courant électrique dans la solution de Ringer et l'albuminurie s'est produite très abondante. Ils en concluent que l'élimination d'albumine par l'urine est due à une modification physico-chimique de l'état colloïdal des protides.

Knauer attribue l'albuminurie à l'hypotension. Les solutions d'albumine filtreraient plus facilement, pour cet auteur, avec une pression basse.

4. Relations entre la lipémie et les modifications des protides du plasma.

Il est vraisemblable, étant donné l'individualité clinique du syndrome d'œdème avec déséquilibre lipido-protidique, que ces deux faits sont en étroite corrélation.

D'autres arguments peuvent être encore fournis dans ce sens :

La saignée répétée a créé expérimentalement une augmentation de la lipémie qui semble en rapport avec la spoliation de l'organisme en protéides (Boggs et Morris).

Les œdèmes avec déséquilibre lipido-protidique d'origine alimentaire observés chez l'enfant, sont dus à une absence des protides dans l'alimentation.

Mais la nature de cette relation est absolument impossible à préciser actuellement. Les auteurs considèrent en général, la lipémie comme un trouble secondaire, le trouble primitif du métabolisme porterait sur les protides (Epstein, Munk).

Munk pense qu'il y a d'abord modification de l'état physique et chimique des protides et que secondairement la liaison des protides avec les lipides s'en trouve rompue. L'existence d'une combinaison entre les lipides et une fraction de la sérum-albumine (Machebœuf) fait penser que des recherches plus précises pourraient amener peut-être quelque clarté dans ces théories. Au contraire, Chalatow se basant ur ses expériences, pense que le trouble primitif est dû à l'incapacité d'assimiler les lipoïdes. Cette opinion a été soutenue également par Löwenthal et par Sega.

CHAPITRE IV

PATHOGÉNIE DES LÉSIONS RÉNALES SIGNIFICATION DES DÉPOTS DE LIPIDES DANS LES ÉPITHÉLIUMS DU REIN

Cette question se rattache à la question plus générale de l'infiltration graisseuse des épithéliums. Il est certain que cette infiltration au niveau des tubes contournés est toujours pathologique. Dans certains organes (surrénales, ovaires, vésicule biliaire), la présence de lipoïdes dans les cellules est physiologique. Dans le rein, au niveau des tubes droits, il y a normalement des lipides (Prym, Lubarsh); mais jamais dans les tubes contournés. Certains auteurs ont cru voir dans l'autolyse cadavérique une cause d'erreur. En tous cas, celle-ci ne produit jamais de dépôts biréfringents (Munk).

Deux questions se posent : celle de l'origine de la graisse que l'on trouve dans les cellules rénales ; celle de sa signification au point de vue de la vitalité de la cellule.

1. Origine de la graisse.

En nous en tenant aux traits essentiels de la question, nous pouvons classer en trois groupes les théories émises à ce sujet :

1re Théorie : transformation du protoplasme cellulaire en graisse ;

2e Théorie : préexistence de la graisse dans la cellule à l'état dissimulé ; la graisse deviendrait apparente sous l'influence de conditions pathologiques ;

3e Théorie : selon cette théorie la graisse ne serait pas formée dans la cellule. Elle y pénétrerait secondairement.

1. *Théorie de la transformation du protoplasme en graisse.* — C'est la vieille théorie de Virchow (lipogénèse cellulaire).

Gross et Vorpahl ont essayé de reprendre cette théorie. Dans des expériences de perfusion de reins d'animaux avec du liquide de Ringer, ils ont vu de la graisse apparaître dans les cellules. Ils ont cru pouvoir démontrer par des dosages que la proportion de graisse augmentait dans les tissus rénaux. Ces expériences ont été très vivement critiquées par Munk et Rother, puis par Underhill et Hendrix. Actuellement cette théorie n'a plus de partisans ; notamment, dans l'expérience de Gros et Vorpahl, où d'ailleurs les conditions sont bien éloignées de celles des tissus vivants, il s'agit certainement d'une erreur de méthode. L'augmentation du pourcentage de la graisse dans le rein n'était qu'apparente ; seule sa répartition avait pu se modifier.

2. *Théorie de la lipogénèse cellulaire par déconstitution moléculaire.* — Cette théorie était soutenue par Krauss. Pour lui il existe normalement dans le protoplasme des lipides à l'état dissimulé, peut-être en combinaison avec les protides. Dans les états pathologiques, l'infiltration de lipides se produirait sous deux formes : la première serait la tuméfaction trouble, sous l'aspect d'un trouble uniforme de protoplasme ; la deuxième, sous forme de gouttelettes visibles et colorables par les méthodes spéciales.

Rosenfeld a dosé les lipides dans des reins présentant des infiltrations graisseuses des cellules ; il ne trouva pas de chiffres plus élevés que dans les reins normaux ; il en conclut à l'exactitude de l'opinion de Krauss.

Munk admettait aussi cette théorie dans ses premiers travaux. Mais il s'est ensuite rallié à celle de l'origine extracellulaire de la graisse.

3. *Théorie de l'infiltration graisseuse d'origine extracellulaire.* — Cette théorie est admise actuellement ; elle a été défendue par différents auteurs qui s'appuient les uns sur des arguments expérimentaux et les autres sur des arguments histologiques. La maladie cholestérinique du lapin, dont nous avons parlé plus haut, montre un exemple typique de ce mode de production des infiltrations graisseuses au niveau des épithéliums du rein. Dans d'autres cas, l'infiltration graisseuse est produite expérimentalement dans tous les organes, par exemple au cours d'une anémie pernicieuse expérimentale. Les expériences de *Dietrich* sont d'un ordre différent. Il introduit dans le péritoine des animaux, des fragments de tissus inclus dans des sacs de collodion. Il n'obtient pas d'infiltration graisseuse et conclut que la graisse ne peut se former dans la cellule même. Ces expériences ont été critiquées par Munk qui a objecté que les cellules renfermées dans le sac de collodion se nécrosent rapidement.

Ribbert ne peut admettre que les gouttelettes de graisse, étant donné le volume considérable qu'elles peuvent atteindre, finissant par remplir toutes les cellules, puissent être nées *in situ*.

En résumé, la plupart des auteurs n'admettent plus que la substance lipo-lipoïdique se forme dans les cellules ; il ne s'agit pas de dégénérescences graisseuses mais d'infiltrations graisseuses. Cette conception générale trouve son application dans le cas particulier de la néphrose lipoïdique ; ce n'est pas dans le rein que se forme la substance bi-réfringente.

Nous sommes ainsi amenés à aborder la deuxième partie du problème.

a. Signification de l'infiltration lipidique au point de vue de la vitalité cellulaire.

Il reste à savoir si la cellule dans laquelle s'est déposée la substance lipidique venue par voie sanguine, était une cellule normale au point de vue morphologique et physiologique ou si elle était préalablement atteinte dans sa vitalité pour une cause quelconque : infection ou intoxication par exemple. De toute façon, la mort de la cellule est la terminaison du processus d'infiltration quand il est devenu excessif. Mais ce processus est-il possible dans une cellule en tous points normale ? C'est là le fait qui est encore très discuté. Autrement dit il semble prouvé qu'il n'y a pas de véritable dégénérescence graisseuse, mais il pourrait y avoir infiltration graisseuse dans une cellule préalablement dégénérée. Il ne s'agit pas là d'une subtilité inutile. En effet, le fait se produit de façon évidente dans le cas de l'intoxication par le phosphore par exemple. Le poison détruit les cellules du rein et amène en même temps par un mécanisme inconnu une lipémie et par suite une infiltration lipidique des cellules non seulement des tubes du rein mais d'autres organes.

La théorie d'une nécrose préalable des cellules est la plus ancienne.

Kaiserling considère l'infiltration par des corps biréfringents comme le signe certain d'une nécrose cellulaire.

La première opinion de Munk est très analogue. Pour lui, l'infiltration rénale indiquerait une atteinte profonde de la vitalité de la cellule ; il décrit deux stades de dégénérescence graisseuse, la tuméfaction trouble et l'infiltration graisseuse. L'infiltration lipidique simple représenterait un état moins grave et encore réversible de lésions cellulaires. L'infiltration de substances biréfringentes représenterait une atteinte définitive de la cellule qui ne pourrait plus récupérer ses fonctions. A cela on peut objecter qu'on n'observe

les lésions qu'à un stade tardif, après que de nombreuses cellules ont été détruites et qu'il y a eu des processus de régénération. L'état trouble de certains cellules à ce moment ne peut permettre aucune déduction sur le processus initial. Par la suite, Munk adopta une opinion mixte considérant qu'il y avait à la fois dégénérescence de la cellule et infiltration à la suite d'un trouble du métabolisme. Fahr adopta cette deuxième théorie, mais plus tard il ne vit plus que le trouble du métabolisme. Schmidt donna une conception analogue à propos de l'atrophie jaune aiguë du foie. Actuellement beaucoup d'auteurs se sont ralliés à la nouvelle théorie de Fahr, qui considère qu'il n'y a qu'un trouble primitif, celui du métabolisme lipido-protidique. C'est dans une cellule rénale saine que se déposerait la substance biréfringente. Au début même, l'infiltration serait reversible, la cellule pourrait récupérer sa structure et ses fonctions ; ce n'est que plus tard que la mort de la cellule surviendrait. Fahr résume cette théorie dans la formule suivante : « Dans la néphrose lipoïdique comme dans l'amylose du rein, cet organe se trouve lésé dans sa fonction spécifique en tant qu'organe d'élimination ».

En résumé, deux points restent acquis.

1° Quand les substances lipo-lipoïdiques infiltrent les tubes contournés du rein, il s'agit toujours d'un processus pathologique.

2° Cette substance ne se forme pas *in situ*. Elle est apportée par le sang.

Le troisième point par contre est encore discuté ; pour beaucoup d'auteurs l'infiltration se produit dans des cellules saines, à l'inverse de ce qui se passe dans l'intoxication par le phosphore. Pour d'autres auteurs, au contraire, il se produit simultanément :

1° Une lésion des cellules parenchymateuses ;

2° Un trouble du métabolisme des lipides et tous deux concourent à la production des lésions.

CHAPITRE V

CONCEPTION GÉNÉRALE DE LA MALADIE

Les théories peuvent être classées en 3 groupes :
Théories rénales ;
Théories métaboliques ;
Théories invoquant à la fois la lésion rénale et un trouble métabolique.

Théories rénales.

Pour Gross et pour Stepp, la lésion primitive est une dégénérescence des tubes du rein amenant l'infiltration de leurs cellules par le cholestérol. L'hypercholestérolémie serait due au passage ultérieur dans le courant sanguin de cette substance déposée dans les cellules. Il est difficile d'admettre que la quantité très faible du cholestérol qui infiltre les cellules rénales puisse créer des hypercholestérolémies aussi considérables.

Pour d'autres auteurs, le rein interviendrait par sa sécrétion interne.

Villa émet l'hypothèse d'une sécrétion interne du rein qui réglerait le métabolisme des lipides.

Ascoli pense que l'œdème de mal de Bright en général, est dû à des altérations vasculaires créées par une lysine sécrétée par le rein.

Pour Kast et Sterling il y aurait dans le liquide d'œdème et le sérum sanguin une substance lymphagogue.

Barlocco admet aussi une sécrétion interne du rein. Aucune de ces hypothèses ne semble encore être démontrée.

Théories métaboliques.

Elles ont été soutenues dans ces derniers temps par de très nombreux auteurs (Munk, Epstein, Govaerts Feuillé). Nous avons vu en quoi elles consistent par le paragraphe précédent.

Théories invoquant une lésion simultanée du rein et des tissus.

Pour Volhard et Fahr, pour Kollert, à la suite d'une infection ou d'une intoxication, il se produirait une lésion des cellules des tubes du rein et de nombreuses cellules de l'organisme. La lésion extra-rénale serait responsable de la lipémie et des modifications des protides du plasma.

La lipémie produirait une infiltration des cellules du rein préalablement lésées par le cholestérol et aggraverait la lésion primitive.

Nous pencherions volontiers pour cette dernière conception, étant donné que les autres lipémies (diabète, maladie de Nieman Pick) ne produisent pas toujours une infiltration lipo-lipoïdique des cellules du rein, et, si elles la produisent, donnent une image histologique différente de celle de la néphrose lipoïdique (voir Corcan, Oberling et Dienst).

D'ailleurs dans ces cas, l'infiltration ne se limite pas au rein et atteint de nombreux organes.

Il est néanmoins impossible actuellement de se prononcer, parce que les lésions ne sont observées qu'à une phase tardive.

Les faits expérimentaux sont différents de la néphrose lipoïdique humaine et on ne peut encore en tirer des conclusions.

Quant à la cause même du trouble du métabolisme, elle demeure inconnue.

Les arguments donnés en faveur de l'origine thyroïdienne ne semblent pas prohants.

Notons cependant que, dans nos trois cas, le corps thyroïde présentait une image d'hypofonctionnement.

Le foie, le système réticulo-endothélial, les surrénales ne présentent pas de lésions en général. Même l'hyperplasie des spongiocytes de la surrénale est très inconstante.

CONCLUSIONS

Néphrose lipoïdique

La néphrose lipoïdique nous semble être une affection bien individualisée, caractérisée par :

Des œdèmes ;

De l'abuminurie ;

Des modifications des lipides et des protides du plasma, avec augmentation du taux du cholestérol, du taux des graisses neutres et de la lécithine ; les proportions des divers éléments entre eux restant voisins de la normale.

Une diminution des protides totaux avec abaissement du rapport $\frac{\text{albumines}}{\text{globulines}}$, qui souvent même est inversé.

Des lésions rénales d'un type spécial, non inflammatoire, consistant surtout en une infiltration par des lipoïdes biréfringents et aussi par la graisse neutre, des épithéliums des tubes contournés. Cette infiltration peut atteindre aussi dans une mesure plus faible les glomérules et, secondairement on peut voir de la sclérose du tissu interstitiel :

L'évolution peut se faire soit vers la guérison, soit vers la mort par des complications infectieuses.

Dans le cadre de la maladie ne rentrent pas en général :

les hématuries (on peut néanmoins voir quelques globules rouges dans le sédiment) ;

l'hypertension ;

la rétinite dite albuminurique ;

l'urémie.

Néanmoins, on peut voir des néphroses lipoïdiques typi-

ques présenter à une période de leur évolution quelques-uns des symptômes précédents. Dans ce cas il peut s'agir de deux éventualités tout à fait différentes :

1° Parfois c'est la progression des lésions même de la néphrose lipoïdique, aboutissant à des destructions de tubes, à de la sclérose, qui amène sans l'intervention d'aucune lésion inflammatoire de la rétention d'urée (observation I).

2° D'autres fois, il s'agit d'une glomérulite infectieuse surajoutée comme nous l'avons également observée (observation III et peut-être observation IX).

La pathogénie de la néphrose lipoïdique est loin d'être encore élucidée. Il semble cependant bien difficile d'expliquer par les lésions rénales les modifications des lipides et des protides du plasma.

Deux théories restent donc possibles, entre lesquelles on peut encore hésiter :

Première théorie. — Il se produit simultanément une lésion rénale et un trouble encore mal précisé du métabolisme des lipides et des protides. Celui-ci amène une infiltration de lipides dans les cellules rénales préalablement lésées.

Deuxième théorie. — Le seul trouble primitif est le trouble du métabolisme ; la lésion rénale est entièrement secondaire au dépôt dans les cellules des lipides en excès dans le plasma.

La cause même de ce trouble du métabolisme nous échappe ; son origine thyroïdienne ne nous semble pas prouvée.

Tout ce que nous pouvons dire actuellement, c'est qu'un trouble analogue existe dans les œdèmes par carence azotée.

L'œdème ne nous semble pas d'origine rénale, comme l'œdème des néphrites ; en effet, ces malades ne se comportent pas comme les malades atteints de néphrite, lorsqu'on les soumet aux épreuves de déchloruration et de chloruration suivant la méthode de Widal.

Le traitement sera surtout diététique. Les succès du traitement thyroïdien sont inconstants ; nous pensons que la meilleure condition de succès est son application précoce.

Néphrite chronique avec déséquilibre lipido-protidique.

Aux signes habituels de la néphrite chronique s'ajoutent parfois les symptômes que l'on rencontre dans la néphrose lipoïdique. Il s'agit toujours dans ces cas de néphrites avec œdèmes. Mais toutes les néphrites avec œdèmes ne s'accompagnent pas de modifications des lipides et des protides du plasma.

On peut donc observer deux types d'œdèmes au cours de la néphrite chronique : l'un lié à l'imperméabilité du rein aux chlorures ; l'autre probablement en relation avec le déséquilibre lipido-protidique.

Dans la maladie amyloïde, on pourrait d'après les auteurs observer occasionnellement ce même syndrome (voir la récente revue générale d'Oberling).

Œdème par carence azotée.

Nous en avons observé un cas chez un enfant. Il s'accompagnait des mêmes modifications des lipides et des protides du plasma que la néphrose lipoïdique. De nouvelles recherches sont nécessaires pour vérifier si ce syndrome se rencontre dans tous les cas analogues.

Le syndrome d'œdème avec déséquilibre lipido-protidique.

Nous proposons donc de comprendre sous ce nom, un syndrome que l'on rencontre :

1° Dans la néphrose lipoïdique ;
2° Dans certains cas de néphrite chronique ;
3° Dans certains cas de maladie amyloïde ;
4° Dans les œdèmes par carence azotée.

Nous ne voulons pas dire par là que ces 4 maladies si dissemblables doivent être confondues en quoi que ce soit. Au contraire, il nous semble nécessaire de les distinguer avec beaucoup de soin, si l'on veut dans des recherches ultérieures, conserver quelque clarté à ces questions.

Cependant, ce syndrome nous semble mériter d'être individualisé, parce qu'il est différent aussi bien des lipémies sans modification des protides du sang (ictère, diabète) que des modifications des protides du sang, qualitatives et quantitatives, qui ne s'accompagnent d'aucune modification des lipïdes (pneumonie, eczéma). Dans ce syndrome ce sont les modifications des protides et non pas celles des lipides, qui nous semblent être en rapport avec l'œdème.

BIBLIOGRAPHIE

Ahderhalden et Samuely. — Cité par C. Lusk in The elements of science of nutrition, 5e éd., p. 160.

Adami et Aschoff. — On the myelin, myelin bodies and potentia fluid crystals in the organism (Proc. Roy. Soc. of Méd. Lond., 1906, t. 78, Congr., p. 339).

Albrecht. — Ueber trübe Schwellung und Fettdegeneration und Die Bedentung myelogenen Stoffe im Zell-lehen (Verhandl. d. Pathol. Ges,. VI Tagung, 1903).

Aldrich. — A study of the clinical course of the generalizede œdema (Journ. of Am. Med. Assoc., t. 84, nº 7, 1923).

Aschoff. — Ein Beitrage zur Myelin frage (Verhandl. d. Pathol. Ges., X. Tagung, 1906).

— Ueber Fettinfiltration und fettige Degeneration (Deut. Med. Wochenschr., nº 24, 1911).

— Zur Frage der Cholesterinverfettung beim Menschen (Deut. med. Wochenschr., 1917, p. 1346.

— Harnorgane, in Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und speziellen pathologischen Anatomie. 6e Aufl. Iena, 1923.

Atchley, Loeb et Palmer. — Physical and Chemical Studies of human blood serum (Arch. of int. med., t. 31, p. 611, 1923).

Authenrieth et Funk. — Münch. med. Wochenschr., 1913.

Bailey. — Atheroma and other lesions produced in rabbits by cholesterol-fending (Journ. of exper. med., t. 23, p. 69-85, 1913).

Barat. — Ueber Hypercholesterinämie (Wien. klin. Wochenschr., 1923, nº 12).

— Vergleichende Untersuchungen über Blut und gallen cholesterin. (Zeitschr. f. klin. Med., t. 98, 1924).

Barinetti. — Osservazioni sulla nefrosi lipoidica (Gior. di clin. med. Roma, t. 3, p. 408-413, 1922).

Barlocco. — Trattato dei clinica delle malattie dei reni. Turin, 1927.

Bauman et Hausmann. — Lipuria associated with chronic nephritis (Journ. of Am. Med. Assoc., t. 74, p. 1375, 1920 et Proc. of Soc. of exper. biol. and med. New-York, t. 17, p. 115, 1919-1920).

Beck. — Einwirkung der Leberdiät auf das rote Blutbild und den Cholesteringehalt des Blutes (Klin. Wochenschr., nº 26, 1928).

Beckmann. — Ueber die Saüre-Basenauscheidung im Urin gesunder und Nierenkranke unter dem Einfluss verschiedenartiger Kost (Münsch. Med. Wochenshr., nº 14, 1923),

Becquerel et Rodier. — Gaz. méd. de Paris, nºs 47 et 51, 1844.

Bennet, Davies et Dodds. — Lipoidnephrosis (Lancet, nº 1, p. 3, 1927).

Berglund. — Journal Lancet, t. 47, p. 143, 1927 et Medical Herald t. 46, p. 97, 1927.

Bergstrand. — Om Nephros och glomerulonephrit, etc. Svensk-Lök, Süllek, Stockholm, t. 49, p. 26, 1923.

Bernert. — Ueber milchige, nicht fetthaltige Ergüsse (Arch. f. exp. Pathol., t. 49, p. 32).

Beumer. — Ueber nephrotische Hypercholesterinämie und die Frage ihre diätischen Beeinflussung (Arch. f. exp. Path., t. 71, 1913).

— Die Verteilung des Cholesterins in einigen Organen bei Erkrankungen d. Saügl und im Kinderalter (Monatschri f. Kinderh., t. 19, p. 443, 1920).

— Ueber nephrotische Hypercholesterinemia, etc. (Arch. f. Kinderheilk, t. 68, 1921).

Bezançon, Wahl et Guillaumin. — Sur un cas de néphrose lipoïdique (Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 14 déc. 1928).

Bignami. — La funzionalita renale nella nefrosi lipoidea (Boll. d. Soc. méd. chir. Pavia, p. 1, 1926).

Bing et Heckscher. — Untersuchungen über Lipämie, III (Biochem. Zeitschr., t. 149, 1924).

— Untersuchungen über die Fett-Cholesterinmenge im Blute

bei Adipositas und Myxœdeme (Biochem. Zeitschr., t. 126, 1925).

— Die quantitative Bestimmung des primären Aetherentraktes des Blutes (Biochem. Zeitschr., t. 158, 1925).

— Der Fett-Cholesteringehalt des Blutes bei Patienten mit Morbus Basedowi (Biochem. Zeitschr., t. 158, 1925).

Bing, Heckscher et Jessen. — Studies on the fat-cholesterol contents of the blood in rabbits suffering from an artificial nephritis (Acta pathol. and microbiol scandin., t. 2, p. 234-243, 1925).

Bloch et Einstein. — Zur Differential diagnostik den Nierenkrankheiten (Zeitschr. f. d. ges. exp. Med., t. 46, p. 311-322, 1924).

Bloor, Pelkan et Allen. — J. Biol. Chem., t. 52, p. 191, 1922.

Blum, Aubel et Hausknecht. — L'élimination rénale du sodium et du potassium (C. R. de la Soc. de Biol., t. 84, 1921, p. 371).

— L'action diurétique des sels de calcium dans la néphrite avec œdèmes (Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, t. 46, p. 206-214, 1922).

Blum, Aubel et Lévy. — Action du chlorure de potassium dans la néphrite hydropigène (C. R. Soc. Biol., t. 85, p. 123-125, 1921, et Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, t. 45, p. 955-964).

Blum, Delaville et Werner. — Les variations de la teneur en chlore des hématies dans les différents types de néphrite (C. R. Soc. Biol., t. 94, p. 881, 1926).

Blum et Fusé. — Les néphrites à rétention chlorée mixte (C. R. Soc. Biol., t. 94, p. 883, 1926).

Blum et Grabar. — Troubles de la fonction rénale par insuffisance de chlorure de sodium (C. R. Soc. Biol., t. 98, p. 527, 1928).

— Altération des reins par diminution des chlorures (C. R Acad. d. Sc., t. 186, p. 183, 1928).

— Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang (C. R. Soc. Biol., p. 530, 1er sem., 1928).

Blum et Van Caulaert. — Rétention chlorurée sèche. (C. R. Soc. méd. Hôp. de Paris, t. 49, p. 972, 981, 986, 1925).

— Rétention chlorurée hydropigène dans la néphrite épithéliale (C. R. Soc. mèd. Hôp. de Paris, t. 49, p. 1067, 1925).

Bock et Mayer. — Ein Fall von genuiner Nephrose mit Pneumocokkenperitonitis (Med. Klinik., nº 4, p. 101, 1920).

Boggs et Morris. — Cités par Joël (Zeitschr. f. klin. med., t. 100, p. 46-60, 1924).

Bohnenkamp. — Zur Frage der Nephrosen (Virchows Arch., t. 236, p. 380-419, 1922).

Bowler et Warlters. — Journ. of Am. Med. Assoc., t. 83, p. 1232, 1924.

Boyd, Courtney et Mac Lachlan. — The metabolism of salts in nephritis. II Chlorid and natrium (Am. Journ of dis. of child., t. 34, p. 218, 1927).

Bratke. — Einteilung der kindlichen Nierenkrankungen nach dem System von Volhard-Fahr (Jahrb. f. Kinderheilk, t. 89, 1919).

Bright. — Reports of med cases. London, 1827.

— Cases and observations illustrative of renal disease accompanied with the secretion of albuminous urine (Guy's Hosp. Rep., t. 1, p. 338, 1836 et t. 5, p. 101, 1840).

Brown et Rowntree. — Arch. of Int. Med., t. 41, p. 44, 1928.

Bulger. — Arch. of Int. Med., t. 37, p. 153, 1926.

Bürger et Beumer. — Beiträge zur Chemie des Blutes mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide (Zeitszhr. f. exp. Path. und Ther., t. 13, 1913).

Campanacci. — Die Thyroidinbehandlung der Nephrosen (Wien klin. Wochenschr., t. 37, p. 257, 1924).

— Il trattamento tiroidinico delle nephrosi (Gior. d, clin. med. Parma, t. 6, p. 281, 1925).

Chabanier. — Essai sur les néphrites et leur classification (Semaine des Hôp. de Paris, t. I, p. 417 et 473, 1925).

Chabanier, Lebert (M.) et Lumière. — Syndromes cliniques des œdèmes des néphrites (Bull. Soc. fr. urol., t. 6, p. 304-1927).

Chabanier, Lebert (M.) et Lobo-Onell. — Traitement thyroïdien de l'œdème des néphrites dites chlorurémiques (Bull. Acad. Méd., t. 98, p. 161, 1927).

— Pathogénie de l'œdème (Presse méd., t. 35, p. 1163, 1927).

Chalatow. — Die anisotrope Verfettung im Lichte der Pathologie des Stoffwechsels. Iéna, 1922.

Chauffard, Laroche (Guy) et Grigaut. — Le taux de la cholestérinémie au cours des cardiopathies chroniques et des néphrites chroniques (C. R. Soc. Biol., t. 70, p. 108, 1911).

— Teneur des surrénales en cholestérine dans les états pathologiques (C. R. Soc. Biol., t. 76, p. 529, 1914).

Chauffard, Ch. Richet (fils) et Grigaut. — Dosage comparé de la cholestérine dans le sérum et dans les œdèmes (C. R. Soc. Biol., p. 317, 4 mars 1911 et Sem. médic., p. 130, 1911).

Chaussin. — Antagonisme de la concentration des principales substances dissoutes dans l'urine de l'homme et des herbivores (Journal de Physiol. et de Pathol. générale, t. 5, p. 18).

Chuma. — Ueber Organveränderungen nach Lanolinfütterung, beim Kaninchen (Virchows Archiv., t. 242, 1923).

Cipriani et Moracchini. — Studi sul ricambio colesterinico nella nefrosi lipoidea (Ref. med., t. 42, 1926).

Clausen. — Parenchymatous nephritis (Am. Journ. of Dis. Child., t. 29, p. 581 ; 587, 594, 1925).

Cluti. — Nefrosi (Gazz. d. osp., t. 48, p. 601. 649, 1929.

Cohen. — Observations on urinary pH in a case of nephrosis (Journ. of laborat, t. 10, n° 5, 1925).

Cohnheim et Lichtheim. — Ueber Hydramie und hydramisches Oedem, Virchows Arch., t. 69).

Conrad. — Report of a case of chronic nephrosis (Virginia med-monthly, t. 48, p. 375, 1921).

Corcan, Oberling et Dienst. — La maladie de Niemann-Pick (Rev. fr. de Pédiatrie, t. 3, n° 6, 1927).

Coronedi. — Rapporti fra tiroide e reni (Boll. Scienze med., fasc. 3, 1909).

Cusma. — Le nefrosi (Gior. d. med. prat. Livorno, t. 6, p. 215 1924).

Daniels. — Plasma lipoids in renal disease (Brit. J. Exper. path. London, t. 6, p. 283, 1925-1926).

Davidson. — Nephrosis of thyroid origin. (Canad. med. assoc. journ., t. 18, p. 161, 1928).

Davis. — Nephrosis (Virginia med. monthly, t. 55, p. 38, 1928).

Davison et Salinger. — Tubular nephritis (Nephrosis) in children (Bull. Johns Hopkins Hosp., t. 41, p. 329, 1927).

Dewey. — Experimental hypercholesterolemia (Arch. of intern. med., t. 17, p. 757, 1916).

Dieballa et Illyes. — Stoffwechseluntersuchungen an Brightikrankern unter Schildrüseneinwirkung (Arch. f. exper. Path. und Pharm., t. 39, p. 273).

Dyke. — On the pathology of the nephritis associated with œdema, as illustrated by six cases (Quart. J. med., t. 18, p. 77, 1924).

Ebel. — Blutweisbild und Ureatherapie bei Nephrosen (Monatschr f. Kinderh., t. 29, p. 116, 1924).

Eckstein. — Zur Klinik der Lipoidnephrose in Kinderalter (Klin. Woch., n° 38, 1926).

Elwyn. — Nephritis. London, 1926.

— The pathogenesis of lipoid nephrosis (Arch. int. med., t. 38, 1926).

Eppinger. — Pathologie des menschlichen Œdems, 1917.

— Der gegenwärtige Stand von Nephritis und Nephrose Frage (Wien. klin. Wochenschr., t. 34, p. 565, 1921).

Eppinger et Kisch. — Die Nephritisfrage, 2 Aufl. Wien., 1923.

Epstein. — The nature and tereatment of chronic parenchymatous nephrosis (Journ. of experim. med., t. 16, p. 719, 1912 et t. 17, p. 444, 1913 et t. 20, p. 334, 1914).

— Concerning the causation of edema in chronic parenchymatous Nephritis (Abstr. New-York med. rec., t. 91, p. 128, 1917 et Americ. journ. of medic. sciences, t. 154, p. 638, 1917).

— Medic. Clinics of North America, t. 4, p. 445, 1920.

— Clinical course and therapeutic management of chronic nephrosis (Med. Clin. of North America, t. 5, p. 1067, 1921).

— The nature and treatment of chronic parenchymatous nephrosis (Journ. of Americ. Medic. Assoc., t. 69, p. 444, 1917 et Am. Journ. of Medic., Sc., t. 163, 1922).

— Further observations on the nature and treatment of chronic nephrosis, t. 163, p. 167, 1922).

— Ohio State Medic. Journ., t. 23, p. 731, 1927.

Epstein et Lande. — Arch. of internal med., t. 30.

Erben. — Studien über Nephritis (Zeitschr. f. klin. med., t. 50, 1903).

— Studien über Nephritis II (Zeitschr. f. klin. med., t. 57, 1905.)

Esposito. — Le Nefrosi. 1 vol. Milan, 1921.

Fähreus. — The suspens. stab. of the blood. Stockholm. 1921.

Fahr. — Ueber Nephrose. (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 125, 1918).

— Kurze Bemerkungen über Albuminurie, Nephrose und vaskuläre Nephritis (Beitr. z. path. Anat. und zu allg. Path. Iena, t. 69, p. 252, 1921).

— Ueber atypische Befunde aus den Kapiteln des Morbus Brighti nebst anhangweisen Bemerkungen zur Hypertoniefrage (Virchows Arch., t. 248, p. 323, 1924).

— Hanorgane in Handbuch f. spezielle Anatomie de Henke et Lubarsh, t. 6 A.

Falta. — Cité par Campanacci.

— Ueber den Wasserversuch (Wien. med. Wochenschr., t. 71, p. 2130, 1921).

Fauconi. — Zur Œdemfrage. Genuine Nephrose und idiopatisches Œdem (Jahrb. f. Kinderheilk, t. 110, p. 1925).

Faure-Beaulieu. — Revue générale (Journal de Diététique, 1928).

Feigl. — Ueber cholesterinämie (In Mittelg. Zeitschr. f. die ges. Exp. Med., t. 11, 1920).

Felber. — Heilung der Lipoidnephrose (Wien. klin. Wochenschr., t. 41, p. 27, 1928).

Ferrata. — Sulla nefrosi lipoidea (Boll. d. Soc. med. chir. Pavia, t. 38, p. 497, 1925).

Feuillé. — Rétention chlorurée avec hypochlorémie (C. R. de la Soc. de Biologie, 21 déc. 1912).

— Dédoublement acido-basique de NaCl dans l'organisme (Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, t. 49, p. 949, 1925).

— Début des maladies du rein (Journ. méd. franç., t. 16, p. 313, 1927).

— Les néphroses (Bull. Soc. Méd. des Hôp., 14 déc. 1928).

Fiedler. — Lipoid nephrose (Mediz. Gesellsch. Zwickau, 11 mai 1926).

Fiessinger et Leboucher. — Le traitement thyroïdien dans les néphrites (Rev. gén. de Chir. et Thérap., t. 38, p. 601, 1924).

Fischer (B.). — Ueber Lipämie und Cholesterinämie, sowie über Veränderungen des Pankreas und der Leber bei Diabetes mellitus (Virchows Archiv., t. 172, 1906).

Fischer (M. H.). — Das Œdem. Dresden, 1910 et Kolloid Zeitschr. Heft 3 und 6, 1911).

Fornara. — Nefrosi lipoidea (Clin. ed ig. infant., t. 2, p. 305, 1927).

Frandsen. — Nephrites expérimentales (C. R. de la Soc. de Biol. t. 91, p. 413 et 416, 1924 et Skandin Arch. f. Physiol. t. 46, p. 193 et 203, 1924).

Frantz et Zondek in Brugsch und Kraus., t. 9.

Fürbringer. — Verhandl. des IV Kongress für innere Medizin. Wiesbaden, 1885.

Gallavardin, Delore et Josserand. — Cas de néphrose lipoïdique (Journ. de méd. de Lyon, t. 8, p. 553, 1927).

Gavrila et Berariu. — Cholestérinémie dans la néphrite chronique (C. R. de la Soc. de Biol., t. 98, p. 415, 1928).

Geill. — Ueber Albuminurie, speziell über das Verhältnis zwischen Albumin und Globulin in Urin.

Genek. — Ueber das Vorkommen und die Bedeutung doppelbrechender Substanzen im Harn. (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 125, 1918).

Gollwitzer-Meier. — Zeitschr. f. die gesamte experimentelle Med., t. 46, 1925.

Gonitzer. — Zentralbl. f. inn. Med., t. 48, p. 1010, 1927).

Govaerts. — Influence du rapport albumine-globuline sur la pression osmotique des protéines du sérum (C. R. de la Soc. de Biol., t. 93, p. 441, 1925 et Bull. de l'Ac. Roy. de Méd de Belgique, p. 356, 1927).

— Considérations sur la Pathogénie des œdèmes (Bull. et Annales de la Soc. Roy. des Sc. médic. et naturelles de Bruxelles, nos 4, 5, 6, 7, 1927).

— Rapport au XIXe Congrès de Médecine. Paris, 1927.

Govaerts et Cordier. — La néphrose lipoïdique (Bull. de l'Ac. Roy. de Méd. de Belgique, 5e série, t. 8, nº 6, 1928).

Goyena. — Nefrosis lipoidica (Semana méd. Buenos-Ayres, t. 31, p. 411 et 1156, 1924).

Grabar et Weill. — Influence de la minéralisation sur la pression osmotique des albumines du sang « in vitro » (C. R. de la Soc. de Biol., p. 868, 18 sept., 1928).

Gross. — Ueber die Bedeutung anisotroper Substanzen in Harn für die Diagnose der sogenannten Lipoidnephrose (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 133, p. 9, 1920).

Grossmann. — Ueber die Rolle des Cholesterins und des Albumin-Globulin Quotienten bei der Senkungsgeschnwindig — keit der roten Blutkôperchen. Zeitschr. f. d. ges, exp. Med., t. 42, 1924).

— Ein neues Gebiet der Lebertherapie. Die genuine Lipoid-nephrose. Wien. klin. Wochenschr., nº 13, 1928).

Grunke. — Ueber die Ausscheidung des Cholesterins in Harn (Biochem. Zeitschr., t. 132, 1922).

Hahn et Wolff. — Ueber das Verhalten des Cholesterins im Blute von Nierenkranken (Zeitschr. f. klin. Med., t. 92, 1921).

Harvier. — Néphrose lipoïdique (Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, 7 déc. 1928).

Hellig et Lederer. — Cholesterin und Wasserhaushalt (Klin. Wochenschr., nº 39, 1924).

Henes. — The prognostic value of cholesterinemia in chronic nephritis (Arch. of Int. Med., t. 25, p. 411, 1920).

Herxheimer. — Ueber den jetziger Stand unserer anatomischen Kenntnisse der Nephritis und Nephropathien (Münch. med. Wochenschr., nº 11, 1918).

— Ueber die sogenannte hyaline Degeneration der glomeruli (Zieglers Beitr., t. 45).

Herzfeld et Klinger. — Biochem. Zeitschr., t. 83.

Huck. — Referat über den Cholesterinstoffewechsel (Verhande. d. Deutsch. pathol. ges., 1925).

Hülse. — Klin. Wochenschr., 1923.

Hurwitz et Mayer. — Journ. of exp. Med., t. 24, p. 515, 1916.

Hutinel. — Néphrites de l'enfance (Bull. méd., 29 janv., 5 et 16 fév. 1910).

Hutinel et Merklen. — Néphrites de l'enfance in : Hutinel, Traité des maladies des Enfants. Paris.

Ignatowski. — Ueber die Wirkung des tierischen Eiweisses auf die Aorta und die parenchymatösen Organe des Kaninchens (Virchows Archiv, t. 198, 1909).

Javal. — Lactescence du sérum et du liquide d'ascite dans un cas de néphrite syphilitique (Bull. et Mém. de la Soc. méd. Hôp., 23 oct. 1910, p. 847 et Sem. médic., p. 612, 1910).

Jehle. — Nephrose mit Thyroidintabletten behandelt (Wien. med. Wochenschr., t. 74, p. 167, 1926).

Joel. — Beitrag zur Frage der Hypercholesterinämie und der Lipoidablagerung (Klin. Wochenschr., p. 269, 1924).

— Ueber spontane und experimentelle Lipöemien (Klin. Wochenschr., nº 43, 1924).

— Zeitschr. f. klin. med., t. 100, p. 46, 1924.

Kahn. — The protein and lipin content of blood serum of nephritic patients (Arch. of int. Med., t. 25, p. 111, 1920).

Kaiserling et Orgler. — Virchows Archiv, t. 167, 1902.

Karaczony. — Jugendliche Nephrose (Ärztenerein Debreczen, 29 nov. 1923).

— Ueber einen Fall von chronischen Nierenleiden, geheilt durch Hinzukommen von Pneumonie (Klin. Wochenschr., nº 10, p. 455, 1925).

Karger et Ullmann. — Kasuistischer Beitrag zur Frage der Ausheilung der Lipoidnephrose (Klin. Wochenschr., t. 4, p. 502, 1925).

Kaufmann. (*E.*). — Lehrb. d. spez. pathol. Anat. Berlin, 1911.

Kaufmann et Mason. — Nephrosis (Arch. of int. Med., t. 35, p. 561-570, 1925).

Kawamura. — Neue beitrage zur morphologie und physiologie des Cholesterinsteatose. Iéna, 1927.

Keith, Barrier et Whelan. — Traitement des néphrites par le calcium (Journ. of Am. Medic. Assoc., t. 83, p. 666, 1924).

— Sur le chlorure d'ammonium comme diurétique (Journ. of Am. Medic. Assoc., t. 85, p. 799, 1925).

Klinkert. — Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel (Klin. Wochenschr., p. 820, nº 18, 1913).

Knauer. — Med. Klin., t. 23, p. 862, 1927.

Kohman et Denton. — Cité par Epstein : Amer. journ. of Med. Sc., t. 163, 1922.

Kollert. — Ueber das Wesen der Nephrosen (Zeitschr. f. klin. Med., t. 97, p. 287, 1923).

— Das Problem der Lipoidnephrose (Klin. Wochenschr., t. 5, p. 441, 1926).

Kollert et Starlinger. — Ueber die Bedeutung des Plasmaeiweisses für die Klinik und Behandlung von Nierenleiden. (Wien. klin. Wochenschr., t. 35, p. 146, 1922).

— Die Albuminurie als Zeichnen vermehrten Eiweisszerfalles bei geschädigen Nierenfunktion (Zeitschr. f. die ges. exper. Med., t. 30, p. 293, 1922 et Zeitschr. f. klin. Med., t. 104, p. 44, 1926).

Kollert et Finger. — Ueber die Beziehungen der Nephritis zum Cholesterin Stoffwechsel (Münch. med. Wochenschr., n° 30, 1918).

— Ueber das Verhalten der Lipoide bei der akuten Nephritis in Kriege (Med. Klinik, n° 13, 1917).

Kollert et Hartl. — Zeitschr. f. klin. Med., t. 105, p. 110, 1927.

Kollert et Susani. — Ueber den Wert der Harnstoff-verabreichung bei nephrotischen Symptomenkomplex (Wien Arch f. inn. Med., t. 9, p. 105, 1924).

Kraus. — Verhandl. d. Deutschen. Pathol, gesellsch. Kassel, 1903.

Kuczinski. — Virchows Archiv, t. 239.

Kummel. — Zeitschr. f. Urol. Chirurgie, t. 17, p. 27, 1925 et Klin. Wochenschr., n° 10, 1925.

Labbé (M.), Nepneux et Seligman. — Sur un syndrome pancréatico-rénal (diabète et néphrose) (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, t. 51, p. 1127, 1927 et Journ. de Méd. de Paris, t. 47, p. 127, 1928).

Labbé (M.). — Néphrose lipoïdique avec néphrite (Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, janv. 1929).

Laroche (G). — Hypercholestérinémie chez les brightiques (Médecine, t. 6, p. 457, 1924).

Lawrinowicz. — Ueber die Ausscheidung anisotropen Fettes mit dem Harn in Zusammenhang mit dessen Ablagerung in den Organen (Zeitschr. f. klin. Med., t. 80, 1914).

Leiter. — Tension superficielle et néphrite (J. Clin. investig., t. 3, p. 267, 1926).

Lemierre. — Physiologie pathologique des œdèmes brightiques (Vie méd., t. 44, p. 1189, 1923).

Léon-Kindberg. — Le rein dans la dégénérescence amyloïde (Médecine, t. 7, p. 459, 1925-1926).

Lenz. — Zur Praxis des Kochsalz ärmen Ernahrung (Med. Klin., nº 20, 1910).

— Ueber die Beziehungen des Bromnatriums zur Bildung nephritischer Hydropsen (Zeitschr. f. exper. Path. und Therapie, t. 10, 1912).

Lévy (Erna). — Etudes sur le taux des protéines du sérum sanguin des nourrissons (Rev. franç. de Pédiatrie, t. 4, nº 5, 1928).

Lichtwitz. — Die Praxis der Nierenkrankheiten. 2 Aufl. Berlin, 1925.

Linder et Lundsgaard. — The cause of low plasma protein concentration in nephritis (Proc. of Soc. of experim. biol. and med. New-York, t. 20, p. 319, 1922).

Linder, Lundsgaard et Van Slyke. — The globulin and albumin content of the plasma in nephritis (Proc. of Soc. of experim. biol. and med. New-York, t. 20, p. 320, 1922).

— The concentration of the plasma proteins in nephritis (Journ. of experim. med., t. 39, p. 887, 1924).

— Changes of the volume of plasma and absolute amount of plasma proteins in nephritis (Journ. of experim. med., t. 39, p. 921, 1924).

Linzenmeier. — Zentralbl. f. Gynäkologie, t. 30, 1920.

Loeb (Jacques). — Les protéines. Traduction Mouton. 1 vol. Paris.

— La théorie des phénomènes colloïdaux. Traduction Mouton, 1 vol. Paris.

Loeb (L.). — Edema (Medicine, t, 2, p. 171, 1923).

Löhlein. — Ueber die pathologisch veränderten Niere sichtbar werdende fettähnliche Substanz. (Verhandl. d. Deutschen Pathol. Ges., 1904 et 1907 et Ergebn. d. inn. Med. t. 5, 1910).

— Deutsche med Wochenschr., t. 48, p. 851, 1918 et t. 43, 1919.

— Ueber Fettinfiltration und Fettdegeneration der Niere des Menschen (Virchows Archiv, t. 180, p. 1, 1905).

Löwenthal. — Cholesterinfütterung. bei der Maus. Verhandl. d. Deutsch. pathol. Ges. 1925.

— Die Reziehnngen des Lipoidsttoffwechsels zur Arteriosklerose Therapied. Gegenw. nº 9, 1925.

— Neue Probleme der experimentellen Arteriosklerose-forschung (Med. Klinik, 1926).

— Lipoidnephrose (Virchows Archiv, t. 261, p. 109, 1926 et Beitr. z. path. Anat., t. 79, p. 497, 1928).

Lubarsch. — Ueber die pathologischen Ablagerung, Speicherungen und Auscheidungen in den Nieren. In : Henke et Lubarsch (Handbuch des speziellen pathologischen Anatomie, t. 4, 1925).

Machebœuf. — Thèse pour le doctorat ès sciences naturelles. Paris. 1928.

Mac Cann. — Journ. of Amer. medic. Assoc., t. 90, p. 249, 1928.

Mac Cordick. — Case of nephrosis (Canad. medic. assoc. journ., t. 17, p. 1057, 1927).

Mac Elroy. — Nephroses (Journ. of Americ. medic. Assoc., t. 89, p. 940, 1927).

Mac Nee. — On lipoid degeneration of the kidney (Journ. of pathol. and bact., t. 25, p. 425, 1922).

Mac Nider. — Concerning the amount and distribution of stainable lipoid material in renal epithelium in normal and acuteley nephropathic animals (Proc. of the Soc. of exper. biol. and med., t. 19, p. 222, 1922).

Major et Helwig. — Clinical and pathological studies on chronic nephrosis (Johns Hopkins Hosp. Bull., t. 36, p. 260, 1925).

Marfan. — Néphrite chronique de l'enfance (Presse méd., 27 avril 1901 et 19 avril 1910).

Mason. — Chronic parenthymatous nephritis (nephrosis) (Canad. medic. ass. journ., t. 10, p. 454, 1920).

— A case of chronic nephritis treated by Collip's parathyroid extract (Canad. medic. ass. journ., t. 16, p. 538, 1926).

— The life history of a case of nephrosis (Internat. Clinics, t. 36, p. 163, 1926).

Mayre. — Quart. journ. med., t. 19, p. 273, 1926.

Mayer (E.). — Das Verhalten der Nieren bei akuter gelben Leber atrophie (Arch. f. path. Anat., t. 236, 1922).

Mayer et Schaeffer. — Journ. de Physiol. et de Pathol. expér., t. 16, 15 janv. 1914).

Meakins. — Reaction of chronic nephrosis to thyroid and parathyroid medication (Assoc. of Amer. Physicians in journ. of Amer. med. Assoc., t. 89, nº 2, 1927.)

Müller (Friedrich von). — Verhandl. d. deutsch. path. gesellsch., p. 64, 1905).

Müller (Johannes). — Nephritis mit nephrotische Einsechag. (Zeitsch. f. Physiol. Chemie, t. 88, 1913).

Mulon. — Sur la cholestérinstéatose des épithéliums rénaux (C. R. Soc. Biol., t. 88, p. 1071, 1923).

Munk. — Klinische Diagnostik der Degenerativen Nierenkrankungen (Zeitschr. f. Klin. Med., t. 78, p. 1, 1913).

— Klinische Diagnostik degenerativen Nierenveränderungen insbesnodere der Syphilisniere (Klin. Wochenschr., t. 1, 1913, p. 1416).

— Fall von Lipoidnephrose (Med. Klin., t. 21, p. 184, 1925).

— Zum Pathogenesis der nephrotischen Schrumpfniere (Virchows Archiv, t. 226, 1919).

— Pathologie und Klinik der Nieren Erkrankungen. 2e Aufl. 1 vol. Berlin und Wien., 1925.

— Ztschr. f. ärtzl Fortbild, t. 24, p. 409, 1927.

— Therap. d. Gegenw., t. 68, p. 54, 1927.

Munk, Benatt et Flockenhaus. — Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Albuminurie und der Lipoidnephrose (Klin. Wochenschr., nº 18, 1925).

Munk et Rother. — Deutsches Arch. f. klin. med., t. 140.

Murphy. — Blood cholesterol content in chronic nephritis (Journ. of clin. Investigation, t. 5, p. 63, 1927).

Murphy et Warfied. — Lipoid nephrosis (Arch. of int. med., t. 38, p. 449, 1926).

Nelken et Steinitz. — Zeitschr. f. klin. med., t. 103, p. 317, 1926.

Newburgh. — Production of Bright's disease by feeding high protein diets (Arch. of int. med., t. 24, p. 359, 1919).

Newburgh, Marsch, Clarkson et Curtis. — The dietetic factors in the etiology of chronic nephritis (Journ. of Am. medic. Assoc., t. 85, p. 1703, 1925).

Nobécourt. — Précis de médecine infantile. Paris, 1922.

Nuzum et Garland. — The quantitative amount of lipoid material in the kidney and its relation fo the functionnal response in experimental nephritis (Arch. of int. med., t. 34, p. 108, 1924).

Oberling. — Le problème de l'amylose (Annales d'anatomie palogique, t. 4, nº 7, juill. 1927.

Oehlecker. — Die Niererdekapsulation bei der Lipoidnephrose (Artzl Verein, Sitzung von, 9 févr. 1926 in Klin. Wochenschr., t. 5, p. 916, 1926).

Olmer, Payan et Berthier. — Le potassium du sérum sanguin dans l'insuffisance rénale (C. R. de la Soc. de Biol., t. 87, p. 867, 1922).

Orlowski. — Recherches sur la cholestérinémie (Ann. de Méd., nº 4, 1927).

Orth. — Lehrb. d. spez. path. Anat. Berlin, 1893.

Osborne et Mendel. — Kidney hypertrophy produced by diets rich in protein (Proc. of soc. of exper. biol. and med. New-York, t. 20, p. 452, 1922).

Osborne, Mendel, Park et Winternitz. — Physiological effects of diets unusually rich in protein or inorganic salts (Journ. of biol. chem., t. 71, p. 317, 1927).

Pasteur, Vallery-Radot. — Thèse de Médecine . Paris, 1917.

— Soc. de Biol., 1er sem., p. 760, 1914.

— Rapport au XIXe Congrès de Médecine. Paris, 1927.

Peillon. — Cité par Campanacci.

Port. — Die Saponinhämolyse und ihre Hemmung duch das serum (Deutsche Arch. f. klin. Med., t. 99, n. 259, 1910).

— Ueber Cholesterinämie bei Nephropathien (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 128, 1919).

Prym. — Lokalisation des Fettes im System der Harnkanalchen (Frankfurter Zeitschr., t. 5, 1910).

Rabinowitch et Childs. — A contribution to the biochemistry and treatment of chronic nephrosis (Arch. of int. med., t. 32, p. 758, 1923).

Randerath. — Die Pneumokokkeninfektionen in Kinderalter und die Bedeutung für die pathologische Anatomie der Nierenkrankungen (Zeitschr. f. Kinderheilk, t. 43, 1927).

Rappleye. — Blood plasma chlorides versus renal function (Boston med. and surg. journ., t. 182, p. 89, 1920).

Rayer. — Traité des maladies des reins. Paris, 1840.

Ribadeau-Dumas, Mathieu et Lévy (Max). — Anasarque d'origine alimentaire (Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris. Séance du 8 juill. 1927).

Ribadeau-Dumas et Lévy (Max). — (Bull. de la Soc. méd. des Hôp. de Paris, août 1928).

Ribadeau-Dumas, Mathieu et Lévy (Max). — Note sur le taux des protéines du sérum sanguin au cours de l'eczéma des nourrissons (Bull. Soc. méd. Hôp. Paris.Séance du 20 janvier 1928).

Ribbert. — Ueber die Lokalisation des fettigens Degeneration der Niere (Zentralbl. f. path. Anat., n° 9, 1892).

— Verhandl. d. Deutscher Pathol. ges. Kassel, 1903.

Ridder. — Lipurie bei chronischer parenchymatöser Nephritis (Klin. Wochenschr., n° 1, 1912).

Rigler et Rypins. — Chronic nephrosis (Minnesota Med., t. 7, p. 419, 1924).

Rosenfeld. — Zur Verfettung der Niere (Verhandl. d. Kongr. f inn. Med. München, 1900).

Rusznak. — Deutsches Arch. f. klin. Med., t. 158, p. 98, 1927.

— Untersuchungen ueber die Enstehung des Œdems bei Nierenkranken (Zeitschr. f. die ges. exper. Med., t. 41, p. 532, 1924).

*Ruszny*ak, *Barat et Kurthy.* — Untersuchungen über die klinische Bedeutung der Eiweissfraktionen des Blutplasmas (Zeitschr. f. Klin. Med., t. 98, Heft 4-6, 1924).

Salvesen. — Acta med. Scandinav, t. 65, p. 147 et 152, 1926.

Schade. — Physiko-chemische Beiträge zur Œdemfrage (Verhandl. d. deutsch. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden, 1912).

Schade et Menschel. — Zeitschr. f. klin. Med., t. 96, 1923.

Schlayer. — Œdeme bei Nierenkrankheiten (Münch. med. Wochenschr., t. 73, p. 959, 1926).

— Ueber nephrose (Med. klin., n° 53, 1918).

Schlayer et Hedinger. — Experimentelle Untersuchungen über toxische Nephritis (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 90, n° 1, 1907).

Schlayer, Hedinger et Takayasu. — Ueber nephritisches Œdem (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 91, nº 1, 1914).

Schmidt (M. B.). — Ueber die Stoffwechselvorgänge bei akuter gelber Leberatrophie (Beitr. z. pathol. Anat., t. 69, 1921).

Schönfeld. — Pneumokokkenperitonitis bei schweren ödematösen Zuständen im Kinderalter (Monatschr. f. Kinderheilk, t. 28, p. 334, 1924).

Schönheimer. — Ueber die experimentelle cholesterinkrankheit der Kaninchen (Virchows Archiv, t. 249, 1924).

Schwarz et Kohn. — Studies on nephritis in children I Nephrosis (Amer. Journ. of dis. of child., t. 24, 1922).

Sega. — Nefrosi genuina o lipoidea (Problemi d. nutriz., t. 2, p. 141, 1925).

Senator. — Die Erkrankungen der Nieren in : Nothnagels Handbuch. Wien., 1906.

Shih-Hao-Liu. — The effect of thyroid medication in nephrosis (Arch. of int. med., t. 40, p. 73, 1927).

Shih-Hao-Liu et Mills. — The effect of insulin on blood cholesterol, fat and sugar in nephrosis (Proc. of the soc. f. exper. biol. and med., t. 24, nº 3, 1926).

Siebeck. — Ueber die Nephrose (Jahresk. f. ärztl. Fortbild., t. 12, p. 38, 1921).

— Ueber den Salz und Wasserwechsel bie Nierenkranken (Deutsches Arch. f. klin. Med., t. 137, p. 311, 1921).

Siguret. — La Clinique, août 1928.

Silva-Mello (da). — Med. Klin., nº 35, p. 1296, 1927.

Smith (C.). — Hyperplasie of lipoid-holding cells in diabetes with lipemia (Bull. of John Hopkins Hosp., t. 36).

Sörensen. — C. rendus du laboratoire Carlberg, t. 12, 1917.

Starlinger. — Mitteilungen aus den Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie, t. 36, 1923).

Steinbrinck. — Ueber Kolloidabilität und das Eiweisblutbild in Plasma von gesunden und kranken menschen (Zeitschr f. Klin. Med., t. 100, p. 39, 1927).

Steinitz. — Zum Prognose der genuinen chronischen Nephrosen (Deutsch. med. Wochenschr., nº 46, 1925).

Stengel et Austin. — Syphilitic nephritis (Amer. jour. of the Sciences, t. 149, 1915).

Stepp. — Ueber den Cholesteringehalt des Bluter bei verschiedenen Formen der Brightischen Krankheit (Deutsch. Arch. f. klin. Med., t. 127, p. 439, 1918).

Stepp et Petri. — Kasuistischer Beitrag zur Frage der Nephrosen (Med. Klinik., nº 10, p. 234, 1918).

Stoerk. — Ueber Protagon und über grosse weisse Niere (Kais. Akad. d. Wissench. Wien. Mathemat. naturwissenschaftl-Klasse, t. 115, 1906).

Stoffel. — Pseudochylöser Aszites und Lipoidämie bei Lipoidnephrose (Med. Klin., t. 20, p. 1180, 1924).

Stolte et Knauer. — Jahrb. f. Kinderheilk, t. 115, p. 1, 1927).

Stolz. — Ueber die sogenannte Pneumokokkennephrose (Med. Klinik, nº 43, 1922).

Strauss. — Die Krankheiten der Nieren. Berlin, 1923.

Strauss et Schubardt. — Ueber den cholesteringehalt des Blutserums (Zentralbl. f. inn. Med., nº 26, 1922).

Suzuki. — Zur Morphologie der Nierensekretion. Iena, 1912.

Thannhauser. — Ueber den Cholesterinstoffwechsel (Deutsch. Archiv f. klin. Med., t. 141, 1923).

Thévenot. — Traitement thyroïdien des néphrites (Progrès médical, p. 19, 1913).

Tietz. — Ueber das Verhalten der Cholesterine in Blute, etc. (Frankfurt Zeitschr. f. Pathol., t. 27, 1922).

Toni de. — Contributo clinico ed ematochimico allo studei della nefrosi lipoidea genuina infantile (Clin. pediatr., t. 6, 1926).

Vandorfy. — Ein mit Pneumokokkenperitonitis verlaufenden Fale von Nephrose (Med. Klinik, nº 22, 1921).

Varela. — Nefrosis lipoidea (Semana med. Buenos-Ayres, t. 30, p. 951, 1923).

Versé. — Ueber die experimentelle Lipo-Cholesterinämie (Beitr. z. pathol. Anat., t. 63, 1917).

— Zeitschr. f. Urol., t. 19, p. 17, 1926.

Villa. —Colesterinuria, colesterinemia e nefropatie (Arch. di path. e clin. med., t. 5, p. 385, 1926).

Virchow. — Virchows Archiv, t. 12, p. 10, 1857.

Volhard. — Die doppelseitige hämatogen Nierenkrankheiten, 1 vol., 1918.

— Deutsche med. Wochenschr., nº 15, 1918.

— Ueber die pathogenese der nephritis (Krankheitsforsch., t. 1, p. 343, 1925).

— Ueber die chirurgische Behandlung der nephritis (Klin. Wochenschr., nº 4, p. 145, 1925).

— Ztschr. f. Urol., t. 19, p. 5, 1926.

Volhard et Fahr. — Die Brightische Nierenkrankheit. Berlin, 1914, nouvelle édit. 1921.

Wacker et Hueck. — Chemische und morphologische Untersuchungen über Bedeutung des Cholesterins (Arch. f. exp. Path., t. 71, 1914).

Wail. — Ueber Veränderungen der Lokalisation und des Chemismus der Lipoide den Tubuli contorti der Niere (Virchows Archiv, t. 249, p. 488, 1924).

Warfield et Murphy. — Lipoid nephrosis (Transact. of Assoc. of Amer. Physic., t. 41, p. 82, 1926 et Arch. of int. med., t. 38, p. 449, 1926).

Weber. — Lipoid speckling of the renal cortex (Proc. of the Roy. Soc. of Med., t. 17. Sect. urol., p. 61, 1923).

Weill. — Ueber Lipoidämie (Münch. med. Woch., nº 39, 1912).

Weltmann et Biach. — Zur Frage der experimentellen Cholesterinsteatose (Zeitschr. f. exp. Pathol., t. 14, p. 367, 1913.

Wichert et Jakowlewa. — Ueber die chemischen Veränderungen der Organe bei Sublimatvergiftung (Zeitschr. f. klin. Med., t. 101, 1925).

Wickert, Jakowlewa et Postpeloff. — Die chemischen Veränderungen der Organe bei mit Nierengiften vergift Kanninchen, (Zeitschr. f. klin. Med., t. 100, 1924).

Widal. — Néphrite chlorurémique (Revue générale de clin. et de thérap., t. 26, p. 595, 1912).

Widal, Ambard et Weill. — Sécrétion rénale des chlorures chez les brightiques œdémateux (Sem. méd., t. 32, p. 361, 1912).

Widal, Bénard et Vaucher. — Hydrémie chez les brightiques et cardiaques œdémateux et sa mesure à l'aide de la méthode réfractométrique (Sem. méd., t. 31, p. 49, 1911).

— Hydrémie et réfractométrie (Ann. des mal. des org. génito-urin., 1911, t. 1, suppl. p. 7).

Widal et Javal. — Dissociation de la perméabilité rénale au chlorure de sodium et à l'urée chez les brightiques (Sem

méd., t. 7, p. 419, 1904 et C. R. Soc. Biol., p. 1639, 1902).

— La cure de déchloruration, 1913.

Widal et Sicard. — Opalescence et lactescence du sérum de certains albuminuriques (Bull. Soc. méd. Hôp. de Paris, 6 nov. 1896 et Sem. méd., p. 456, 1896).

Widal, Weill et Laudat. — Lipémie des brightiques (Sem. méd., t. 32, p. 529, 1912).

— Etude comparative du taux de la cholestérine libre et de ses éthers dans le sérum sanguin (C. R. Soc. Biol., t. 74, p. 882, 1913).

Wilks. — Guys Hosp. Rep., t. 5, 1852.

Windaus. — Ueber die quantitative Bestimmung des Cholesterins und der cholesterinester in einiger normalen und pathologischen Nieren (Zeitschr. f. physiol. Chemie, t. 65. p. 110, 1910).

TABLE DES MATIERES

Pages

AVANT-PROPOS 1

INTRODUCTION. — Historique et position du problème 6

PREMIÈRE PARTIE

LA NÉPHROSE LIPOIDIQUE VRAIE

CHAPITRE PREMIER. — Observations de néphrose lipoïdique 13

CHAPITRE II — Etiologie 37

CHAPITRE III. — Symptômes cliniques 41

CHAPITRE IV. — Syndrome urinaire 46

CHAPITRE V. — Les lipides du sérum et du plasma 52

CHAPITRE VI. — Protides du plasma et du sérum 58

CHAPITRE VII. — Modification de l'équilibre minéral et du métabolisme de l'eau. Hématologie 61

CHAPITRE VIII. — Evolution. Pronostic. Diagnostic 73

CHAPITRE IX. — Anatomie pathologique 80

CHAPITRE X. — Traitement 108

DEUXIÈME PARTIE

LES AUTRES SYNDROMES D'ŒDÈME AVEC DÉSÉQUILIBRE LIPIDO-PROTIDIQUE

CHAPITRE PREMIER. — Néphrite avec œdème et déséquilibre lipido-protidique 119

CHAPITRE II. — Les œdèmes avec déséquilibre lipido-protidique d'origine alimentaire 134

TROISIÈME PARTIE

Expérimentation. Pathogénie de la néphrose lipoidique

Chapitre premier. — L'infiltration lipidique du rein dans l'expérimentation..... 139
Chapitre II. — Pathogénie de l'œdème dans la néphrose lipoïdique..... 143
Chapitre III. — Pathogénie des autres symptômes..... 154
Chapitre IV. — Pathogénie des lésions rénales. Signification des dépôts de lipides dans les épithéliums du rein..... 158
Chapitre V. — Conception générale de la maladie..... 163
Conclusions..... 166
Bibliographie..... 171

167. — Impr. de la Faculté de Méd., JOUVE et Cie, 15, rue Racine, Paris-6e. — 2-29